

Мареев В. Ю.<sup>1</sup>, Агеев Ф. Т.<sup>1</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>1</sup>, Коротеев А. В.<sup>1</sup>, Мареев Ю. В.<sup>3</sup>, Овчинников А. Г.<sup>4</sup>

Беленков Ю. Н.<sup>2</sup>, Васюк Ю. А.<sup>2</sup>, Галявич А. С.<sup>2</sup>, Гарганеева А. А.<sup>2</sup>, Гиляревский С. Р.<sup>2</sup>, Глезер М. Г.<sup>2</sup>, Козиолова Н. А.<sup>2</sup>, Коц Я. И.<sup>2</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>2</sup>, Гиляревский С. Р.<sup>2</sup>, Мартынов А. И. (президент РНМОТ), Моисеев В. С.<sup>2</sup>, Ревитшвили А. Ш.<sup>2</sup>, Ситникова М. Ю.<sup>2</sup>, Скибицкий В. В.<sup>2</sup>, Соколов Е. И.<sup>2</sup>, Сторожаков Г. И.<sup>2</sup>, Фомин И. В.<sup>2</sup>, Чесникова А. И.<sup>2</sup>, Шляхто Е. В. (президент РКО)

<sup>1</sup> – Комитет по подготовке текста, члены Правления ОССН

<sup>2</sup> – Комитет экспертов, члены Правления ОССН

<sup>3</sup> – раздел «Электрофизиологические методы лечения ХСН»

<sup>4</sup> – раздел «Диагностика СН»

Список экспертов–рецензентов приведен в конце текста.

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН, РКО и РНМОТ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХСН (ЧЕТВЕРТЫЙ ПЕРЕСМОТР)

УТВЕРЖДЕНЫ НА КОНГРЕССЕ ОССН 7 ДЕКАБРЯ 2012 ГОДА,

НА ПРАВЛЕНИИ ОССН 31 МАРТА 2013 И КОНГРЕССЕ РКО 25 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА

УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕКОМЕНДАЦИИ, ХСН

DIAGNOSTICS, TREATMENT, GUIDELINES, CHF

### 1. Введение\*

1.0.0.0.0.1

В короткой преамбуле хочется предпослать этому документу несколько определяющих позиций. Принятие в 2003, 2006 и 2009 годах съездами ОССН и ВНОК (РКО) Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (первый, второй и третий пересмотры) позволило реально улучшить и унифицировать диагностику и лечение декомпенсации сердечной деятельности в России. Хотя за прошедшее десятилетие удалось приблизиться к международным стандартам и технологиям лечения декомпенсации сердечной деятельности, на этом пути все еще имеется немало резервов. С 2010 года ОССН стало ассоциированным членом РНМОТ, что вполне естественно, так как большинство пациентов с ХСН впервые попадают в поле зрения терапевтов. Поэтому при создании четвертого пересмотра Рекомендаций особое внимание уделялось практической направленности, важной для реальной клинической практики не только кардиологов, но и терапевтов, и врачей общей практики.

1.0.0.0.0.2

Основные положения Рекомендаций базируются на результатах крупных международных рандомизированных исследований (МРКИ), в подавляющем большинстве которых принимали участие российские клинические центры, на результатах мета-анализов, данных

национальных программ, исследований и регистров, а также мнениях комитетов экспертов.

1.0.0.0.0.3

Рекомендации обобщают и анализируют имеющиеся на сегодняшний день данные в отношении диагностики, профилактики и лечения сердечной недостаточности, для того чтобы представить врачу краткое, ясное и доступное их изложение и дать «путеводную нить» в море современных исследований (медицине, основанной на доказательствах). Таким образом, Рекомендации являются не догмой, а руководством к действию.

1.0.0.0.0.4

Поскольку изложенные в рекомендациях выводы основываются на результатах исследований, полученных в определенных выборках пациентов, они не могут заменить индивидуальный подход к лечению отдельных больных, уникальных по своим личностным, генетическим, медицинским и другим характеристикам. В каждом клиническом случае врач вправе сделать самостоятельный выбор: целесообразно ли точно следовать рекомендациям, или, с учетом существенных факторов, требуется выбрать иное решение, отличное от усредненного подхода. Высшим критерием такого выбора всегда должна оставаться ожидаемая польза для конкретного пациента.

\* – Для удобства работы с текстом рекомендаций каждому абзацу присвоен уникальный номер.

Номер абзаца состоит из 6 цифр, где первые пять цифр относятся к номеру раздела, а последняя к номеру абзаца в разделе.

**Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказанности в Рекомендациях ОССН–РКО–РНМОТ**

I	IIA	IIB	III			
X	X	X	X	I	Очевидные доказательства, что предлагаемое лечение/воздействие успешно, полезно и эффективно у всех больных	Рекомендовано (всем больным)
				II	Конфликтные или спорные доказательства, что предлагаемое лечение/воздействие успешно и полезно (у большинства больных)	
				IIA	Превалирует вес доказательств/точек зрения о пользе (эффективности) предлагаемого лечения/воздействия	Применение ДОЛЖНО быть рассмотрено
				IIB	Не очевидные доказательства о пользе (эффективности) предлагаемого лечения/воздействия	Применение МОЖЕТ быть рассмотрено
				III	Доказательства или общее соглашение, что лечение не полезно/неэффективно, а в некоторых случаях может быть вредно	НЕ рекомендовано

**Уровни доказанности (достоверности данных)**

A	Факты получены, по меньшей мере, из двух рандомизированных исследований
B	Факты получены из одного рандомизированного исследования или мета-анализа нерандомизированных исследований
C	Совместная точка зрения специалистов

Учитывая, что РКО, его секция по СН и ОССН являются частью Европейского общества кардиологов (ЕОК), данные Российские рекомендации основываются на положениях Европейских рекомендаций (2005, 2008 и 2012 гг.) [1–3]. При подготовке текста учитывались и положения рекомендаций Американской коллегии кардиологов (АКК) и Американской ассоциации сердца (ААС) (2005 и 2009 гг.) [4, 5]. В дополнение учтены некоторые позиции Общества СН Америки (ОСНА) 2006 и 2010 годов, в частности, касающиеся организации процесса лечения больных ХСН [6, 7]. Естественно, имеет место целый ряд уточнений, дополнений и изменений, учитывающих как национальные особенности, так и несколько отличную трактовку некоторых отнюдь не бесспорных положений крупных многоцентровых исследований.

При подготовке первой версии Национальных рекомендаций они были открыты для широкого обсуждения, что позволило существенно уточнить многие позиции, упростить и улучшить текст. Однако, как было объявлено секцией по СН ВНОК (РКО) и ОССН, в быстро меняющемся мире необходим своевременный пересмотр текста рекомендаций каждые 2–3 года. В соответствии с этим представляется проект четвертого пересмотра Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН 2009 года, который является эволюцией рекомендаций 2003, 2006 и 2009 годов [8–10].

Как обычно, проект четвертого пересмотра Национальных рекомендаций также был открыт для свободного обсуждения, и те замечания и дополнения, которые были конструктивными и способствовали реальному

улучшению документа, мы использовали при подготовке его окончательной редакции. Кроме того, впервые по всем спорным вопросам рекомендаций было проведено обсуждение и тайное голосование всех принципиальных и спорных положений Комитетом экспертов, членов Президиума ОССН. Это позволило наиболее демократическим и независимым путем обосновать важнейшие положения Рекомендаций.

При оформлении основных положений Рекомендаций использована общепринятая шкала оценки их значимости, предусматривающая классы рекомендаций (I, IIA, IIB, III) и уровни доказанности положений, представленная в таблице 1.

## 2. Эпидемиология СН в Российской Федерации

По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране в рамках исследований ЭПОХА–ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА–О–ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), стало известно, что [11–13]:

- А) В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составила 7% случаев (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек);
- В) Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет составляет только 0,3% случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70% респондентов. Среди мужчин распространенность ХСН выше,

- чем среди женщин в возрастных группах до 60 лет, что ассоциируется с более ранней заболеваемостью АГ и ИБС у мужчин [14]. За счет большей продолжительности жизни число женщин, имеющих ХСН, в 2,6 раза превосходит число мужчин (72% против 28%). Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет, старше 80 лет число больных ХСН резко снижается за счет фактора дожития, и достоверных гендерных различий в этой возрастной группе не обнаружено [11, 13, 14];
- С)** В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет. Во многом это связано с неадекватной терапией АГ и ИБС. Можно предполагать, что продолжительность жизни больных ХСН несколько возрастает за счет увеличения числа пациентов, которые принимают основные лекарственные средства для лечения ХСН. На популяционном уровне появление более тяжелого ФК ХСН ассоциировано с увеличением возраста на каждые 10 лет;
- Д)** В исследовании Euro Heart Survey, проводившемся в 14 странах Европы, включая РФ, впервые особое внимание было уделено появлению большого числа пациентов с ХСН и нормальной (ФВ >50%) систолической функцией сердца [15]. По данным исследования ЭПОХА–О–ХСН, в РФ 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ ЛЖ >50%) [16]. Исследования, проводившиеся в США, продемонстрировали постоянное увеличение числа таких больных, что позволило определить проблему ХСН с сохранной систолической функцией сердца (ХСН–ССФ), как одну из неинфекционных эпидемий XXI века [17]. К этой категории больных ХСН в основном относятся женщины более старшего возраста с плохо лечеными АГ и/или СД. При этом среди женщин встречаемость ХСН–ССФ достигает 68% [16, 18];
- Е)** Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6% [19]. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), то есть за один год в РФ умирают до 612 тыс. больных ХСН [18]. Был получен временной показатель достоверного ухудшения прогноза жизни больных ХСН по сравнению с выборкой респондентов без ССЗ, который составил всего 90 дней [19];
- Ф)** Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурировала в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [15]. В РФ среди всех больных, госпитализированных в стационары с ССЗ, ХСН (по Фрамингемским критериям) явилась основной причиной госпитализации у 16,8% пациентов [12, 16];
- Г)** Основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) [20]. При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие низкой распространенности перенесенного острого ИМ (ОИМ) среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [20, 21];
- Н)** В РФ можно отметить еще три важных причины развития ХСН: хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) – 13% случаев, СД – 11,9% случаев и перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 10,3% случаев. Наличие большого количества ФР становится базисом для формирования СН в возрастных группах до 60 лет с достоверно более плохим прогнозом жизни больных в последующие десятилетия [21, 22]. Для больных ХСН наличие ОИМ или СД определяет значительно более плохой прогноз жизни, кроме того, тяжесть ХСН обусловлена сочетанием множества этиологических факторов;
- И)** Классические причины ХСН в XXI веке встречаются реже. Наличие пороков сердца, как причины декомпенсации, отмечено только у 4,3% больных, миокардитов у 3,6% пациентов, а ДКМП всего лишь в 0,8% случаев ХСН. Даже при ХСН III–IV ФК ДКМП, как причина заболевания, регистрировалась в 5% (Российская выборка исследования EuroHeart Survey) – 5,4% (исследование ЭПОХА–ХСН) случаев [15, 21]. Это может быть связано с низкой эффективностью лечения и высоким риском смертельного исхода при формировании ХСН на фоне ДКМП;
- Ж)** В популяции больных ХСН были обнаружены гендерные различия в причинах возникновения декомпенсации. Для мужчин наличие ИБС, перенесенного ОИМ, перенесенного ОНМК в качестве причин развития ХСН более приоритетно. Наоборот, наличие АГ, СД, пороков сердца и перенесенного миокардита выявлено чаще среди женщин [21–23];
- К)** Хроническая (постоянная) форма фибрилляции предсердий утяжеляет течение ХСН в 10,3% случаев среди общей выборки больных ХСН [21]. С увеличением тяжести ХСН встречаемость фибрилляции

предсердий (ФП) неуклонно возрастает, достигая 45% у пациентов с III–IV ФК [18].

### 3. Терминология, используемая при описании СН

3.0.0.0.0.1

Различают острую и хроническую СН. Под острой СН принято подразумевать возникновение острой (кардиогенной) одышки, связанной с быстрым развитием легочного застоя вплоть до отека легких или кардиогенного шока (с гипотонией, олигурией и т.д.), которые, как правило, являются следствием острого повреждения миокарда, прежде всего ОИМ.

3.0.0.0.0.2

Чаще встречается хроническая форма СН, для которой характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или, что бывает чаще, постепенным усилением симптомов и признаков ХСН. Данные Рекомендации посвящены в основном диагностике и лечению ХСН, определение которой приведено ниже.

3.0.0.0.0.3

Помимо острой и хронической, различают также систолическую и диастолическую СН. Традиционно СН и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца (систолическая СН), которую чаще оценивают по величине ФВ ЛЖ. Однако значительная часть больных СН имеет нормальную или почти нормальную ФВ ЛЖ (>45–50%) [24]. В таких случаях целесообразно говорить о СН с сохраненной систолической функцией (СН–ССФ) или, что более правильно – о СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СН–СФВ ЛЖ). Частота встречаемости больных с СН–СФВ ЛЖ зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки ФВ ЛЖ. Так, среди тяжелых декомпенсированных стационарных больных СН доля СН–СФВ ЛЖ, как правило, не превышает 20% [25, 26]. Среди всех больных с диагнозом СН в стационарной и поликлинической практике доля СН–СФВ ЛЖ может достигать 30–50% [24, 27]. В обсервационных популяционных исследованиях, например, в российском исследовании ЭПОХА–О–ХСН [16], среди всех больных СН, верифицированной по Фрамингемским критериям, уже 56,8% пациентов имели ФВ ЛЖ >50%, а 85,6% – ФВ ЛЖ >40%. Близкие к этим данные (84,1%) были получены в другом российском популяционном исследовании – IMPROVEMENT, в котором приняли участие 100 терапевтов из 10 городов РФ [28].

3.0.0.0.0.4

Патофизиология СН–СФВ ЛЖ, вероятно, гетерогенна. Более чем в 90% случаев, особенно в старших возрастных группах, где высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда, с АГ и гипертрофией ЛЖ, СН–СФВ ЛЖ может быть обусловлена собственно диа-

столической дисфункцией [29], но у отдельных пациентов также может быть связана с повышенной жесткостью артериального сосудистого русла. Наличие у больного СН–СФВ ЛЖ подтвержденных объективными методами диастолических расстройств позволяет говорить о нем, как о больном с диастолической СН (ДСН).

3.0.0.0.0.5

Необходимо учитывать, что если диастолическая СН бывает изолированной, то систолическая СН, как правило, протекает не только с систолическими, но и с диастолическими расстройствами [30], то есть чаще носит смешанный характер.

3.0.0.0.0.6

Среди других терминов встречаются деление ХСН на право- и левожелудочковую в зависимости от преобладания застойных явлений в малом или большом круге кровообращения; ХСН с низким или высоким сердечным выбросом (СВ). Следует помнить, что высокий СВ встречается при ряде заболеваний (тиреотоксикоз, анемия и др.), не имеющих прямого отношения к повреждению миокарда.

3.0.0.0.0.7

В отечественной практике часто используются термины «застойная СН – ЗСН» и «хроническая недостаточность кровообращения – ХНК», которые нередко «конкурируют» с термином ХСН, что и продолжает оставаться предметом дискуссий. По сути, ЗСН является синонимом клинически выраженной ХСН с отчетливой симптоматикой застоя жидкости. Термин ХНК, предложенный А.А. Мясниковым и получивший распространение только в нашей стране, также можно рассматривать, как синоним ХСН, поскольку оба термина фактически призваны обозначить одно и то же заболевание. В этой связи (исключительно для унификации терминологии) рекомендуется не применять иной термин, кроме как ХСН, при формулировании диагноза и в других документах, используемых для отчетности, статистики и т.д.

### 4. Определение СН

4.0.0.0.0.1

Сердечная недостаточность может быть определена, как такое нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца, и это возможно лишь ценой повышения давления наполнения сердца [31]. С практической точки зрения СН – это синдром, для которого характерны определенные симптомы (одышка, отеки лодыжек, утомляемость) и клинические признаки (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких, смещение верхушечного толчка влево), возникшие в результате нарушения структуры или функ-



**Таблица 2. Причины СН** (данная классификация не является всеохватывающей; кроме того, многие причины в значительной мере пересекаются друг с другом)

Заболевания миокарда	
1. ИБС	
2. АГ <sup>1</sup>	
3. Кардиомиопатия <sup>2</sup>	
а. Наследственная	
1) Гипертрофическая	
2) Дилатационная	
3) Аритмогенная дисплазия ПЖ	
4) Рестриктивная	
5) Некомпактный миокард ЛЖ	
6. Приобретенная	
1) Миокардит (воспалительная кардиомиопатия)	
– Инфекционный	
• Бактериальный	
• Спирохетный	
• Грибковый	
• Протозойный	
• Паразитарный	
• Риккетсиозный	
• Вирусный	
– Связанный с иммунными нарушениями	
• Столбнячный анатоксин, вакцины, сывороточная болезнь	
• Лекарственные средства	
• Лимфоцитарный/гигантоклеточный миокардит	
• Саркоидоз	
• Аутоиммунный	
• Эозинофильный (синдром Черджа–Стросса)	
– Связанный с токсическим поражением миокарда	
• Препараты (химиотерапия)	
• Наркотики (кокаин)	
• Алкоголь	
• Отравление тяжелыми металлами (медь, железо, свинец)	
2) Связанная с эндокринными нарушениями/нарушениями питания	
• Феохромоцитома	
• Дефицит витаминов (например, тиамин)	
• Дефицит селена	

<ul style="list-style-type: none"><li>• Гипофосфатемия</li><li>• Гипокальциемия</li></ul>
3) Беременность
4) Инфильтративные заболевания
<ul style="list-style-type: none"><li>• Амилоидоз</li><li>• Злокачественные новообразования</li></ul>
<b>Приобретенные пороки сердца</b>
1. Пороки митрального клапана
2. Пороки аортального клапана
3. Пороки трикуспидального клапана
4. Пороки клапана легочной артерии
<b>Болезни перикарда</b>
Констриктивный перикардит
Перикардиальный выпот
<b>Заболевания эндокарда</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Эндокардит с гиперэозинофилией (гиперэозинофильные синдромы)</li><li>• Эндокардит без гиперэозинофилии (например, тропический эндомиокардиальный фиброз)</li><li>• Фиброэластоз эндокарда</li></ul>
<b>Врожденные пороки сердца</b>
<b>Аритмии</b>
Тахикардии
Наджелудочковые
Желудочковые
Брадикардии
Синдром слабости синусового узла
<b>Нарушение проводимости</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• А-В блокада</li></ul>
<b>Состояния с высоким сердечным выбросом</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Анемия</li><li>• Сепсис</li><li>• Гипертиреоз</li><li>• Болезнь Педжета</li><li>• Артериовенозная фистула</li></ul>
<b>Перегрузка объемом</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Почечная недостаточность</li><li>• Введение жидкости в послеоперационном периоде</li></ul>

<sup>1</sup> – в развитии СН участвуют как периферические (артериальные), так и миокардиальные факторы.

<sup>2</sup> – прочие наследственные болезни также могут вызывать поражение сердца (например, болезнь Фабри).

ции сердца. Диагностика СН связана с определенными сложностями. Так, многие симптомы СН неспецифичны, и поэтому их диагностическое значение невелико [32–36]. Поскольку многие клинические признаки СН обусловлены задержкой жидкости в организме и быстро исчезают при назначении диуретиков, они могут отсутствовать у больных, получающих эти препараты. В диагностике СН центральное место занимает определение ее причины. Обычно к СН приводит то или иное заболевание миокарда, сопровождающееся систолической дисфункцией. Сердечная недостаточность также может возникать из-за диастолической дисфункции, патологии клапанов, перикарда, эндокарда, нарушений ритма серд-

ца и проводимости; при этом у одного больного могут быть сразу несколько причин (таблица 2). Определение причины СН важно для правильного лечения, особенно если эта причина устранима (например, операция на клапанах при пороках сердца).

## 5. Классификация СН

### 5.1. Классификация СН по ФВЛЖ

5.1.0.0.1

Традиционно СН классифицируют в зависимости от ФВЛЖ. Фракция выброса – основной показатель систолической функции ЛЖ. Он показывает, какая доля

объема ЛЖ выбрасывается в аорту с каждым сокращением сердца. Для ее вычисления ударный объем (т. е. разницу между конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами) следует разделить на конечно-диастолический объем. У больных с низкой сократимостью (т. е. с систолической дисфункцией) поддержание должного ударного объема во многом обеспечивается за счет расширения ЛЖ; иными словами, сердце выбрасывает в аорту меньшую долю (фракцию) от своего увеличенного объема. Чем тяжелее систолическая дисфункция, тем ниже ФВ и, как правило, шире ЛЖ.

#### 5.1.0.0.0.2

Фракция выброса является одним из ключевых показателей гемодинамики при СН и имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ, тем хуже прогноз. Традиционно в исследованиях с СН принимали участие больные исключительно с низкой ФВ (обычно определяемой как <35%), то есть имевшие систолическую СН; и на сегодняшний день лишь для этих больных разработаны виды лечения, способные улучшать прогноз.

#### 5.1.0.0.0.3

За последнее время в нескольких крупных клинических исследованиях наблюдались больные СН с нормальной ФВ (обычно определяемой как >50%) и не имевшие иной патологии со стороны сердца, например, клапанных нарушений или заболеваний перикарда. Для описания СН у этих больных был предложен термин «СН с сохранной ФВ (СН–СФВ)». Больные с промежуточными значениями ФВ (от 35 до 50%) относятся к так называемой «серой зоне», и, по всей видимости, их следует рассматривать, как имеющих незначительную систолическую дисфункцию. Диагностировать СН–СФВ значительно труднее, чем систолическую СН, поскольку в этом случае необходимо последовательно исключить все возможные внесердечные заболевания, которые могли бы объяснить

имеющиеся у больного симптомы (например, анемию или хронические болезни легких; таблица 3) [37, 38]. Обычно у больных СН–СФВ отсутствует расширение ЛЖ, однако часто отмечается увеличение толщины стенок ЛЖ и расширение левого предсердия. У большинства больных СН–СФВ можно выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ, которая считается наиболее вероятной причиной развития СН у этих больных (отсюда и второй термин, используемый для их описания – «диастолическая СН») [37, 38].

#### 5.1.0.0.0.4

Вычисление ФВ во многом зависит от выбора визуализирующего метода и способа ее расчета, а также от навыков оператора. Установлено, что современные и более чувствительные способы оценки систолической функции ЛЖ позволяют обнаружить нарушение сократимости даже у тех больных, у которых ФВ сохранена. Поэтому при описании больных СН лучше воспользоваться терминами «сохранная/сниженная ФВ», нежели «сохранная/сниженная систолическая функция» [39, 40].

## 5.2. Классификация СН по длительности течения

#### 5.2.0.0.0.1

Важно помнить о том, что после соответствующего лечения больной СН может не иметь никаких симптомов. В тех случаях, когда нарушение работы сердца не сопровождается клиническими проявлениями, говорят о бессимптомной СН или бессимптомной дисфункции ЛЖ (независимо от причины СН). Если СН прослеживается на протяжении определенного времени, то ее обозначают как хроническую. Больной СН, у которого на фоне соответствующего лечения отсутствует ухудшение заболевания на протяжении, по меньшей мере, одного месяца, считается стабильным. При усугублении ХСН говорят о декомпенсации. Это усугубление может произойти внезапно (острая СН), характеризуется существенным увеличением риска смерти и обычно приводит к госпитализации. Впервые возникшая СН может дебютировать остро (например, в момент ИМ) или, наоборот, нарастать постепенно, переходя от бессимптомной дисфункции сердца к клинически выраженной СН. В ходе лечения клинические проявления СН могут уменьшиться или вообще исчезнуть (в таких случаях говорят о достижении компенсации), однако дисфункция сердца часто остается без изменений, и такие больные имеют высокий риск повторной декомпенсации. Иногда причина СН может быть полностью устранима (например, при остром вирусном миокардите). В ряде других случаев, например, при идиопатической дилатационной кардиомиопатии с помощью современной терапии (иАПФ/блокатора ангиотензиновых рецепторов,  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами альдостерона) можно достичь существен-

**Таблица 3. Диагноз СН**

Для постановки диагноза СН с низкой ФВ ЛЖ необходимо выявление 3-х ее компонентов:

1. Симптомы, типичные для СН
2. Клинические признаки, типичные для СН<sup>1</sup>
3. Низкая ФВ ЛЖ

Для постановки диагноза СН с сохранной ФВ ЛЖ необходимо выполнение 4-х условий:

1. Симптомы, типичные для СН
2. Клинические признаки, типичные для СН<sup>1</sup>
3. Нормальная или слегка сниженная ФВ ЛЖ и отсутствие расширения ЛЖ
4. Соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ/расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ

<sup>1</sup> – признаки могут отсутствовать на ранних стадиях СН (особенно при СН–СФВ), а также у больных после терапии диуретиками

ного улучшения или даже полного восстановления систолической функции ЛЖ. До сих пор в литературе часто встречается термин «застойная СН», который относится к больным острой или хронической СН, у которых отмечаются застойные явления, связанные с задержкой жидкости. В отличие от других симптомов СН застойные явления могут быть полностью устранены с помощью диуретиков. Важно понимать, что многие из представленных определений СН могут быть применены у одного и того же больного в зависимости от стадии заболевания.

### 5.3. Классификация СН по выраженности симптомов

5.3.0.0.0.1

Для описания выраженности симптомов СН традиционно используют ФК Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (таблица 4). Именно на основании этой классификации отбирались больные для участия в большинстве рандомизированных испытаний с СН. Больные с I ФК не имеют каких-либо симптомов, связанных с заболеванием сердца; больные со II, III или IV ФК имеют соответственно незначительные, умеренные и выраженные симптомы СН.

5.3.0.0.0.2

Важно отметить, что выраженность симптомов слабо ассоциируется с систолической функцией ЛЖ, и хотя и существует четкая связь между тяжестью симптомов и выживаемостью больных СН, больные с минимальными симптомами могут иметь относительно высокий абсолютный риск госпитализации и смерти [41–43]. Симптомы также могут претерпевать быстрое изменение. Так, у больного с минимально выраженными симптомами может внезапно развиться одышка в покое из-за возникновения аритмии; состояние же декомпенсированного больного с отеком легких может быстро улучшиться при назначении диуретиков. Прогрессирование

**Таблица 4. Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА)**

Класс	Описание
I	Имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильной усталости, сердцебиения и одышки
II	Заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку
III	Заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку
IV	Заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются

симптомов свидетельствует о высоком риске госпитализации и смерти и поэтому должно являться сигналом для внесения корректив в лечение. Уменьшение выраженности симптомов (в идеале до их полного исчезновения) является одной из двух основных целей лечения СН (другой основной целью является снижение заболеваемости и смертности).

5.3.0.0.0.3

При ОКС может быть использована классификация Киллипа [44].

### 5.4. Отечественная классификация ХСН

5.4.0.0.0.1

Классификация ХСН (приложение 1), предложенная ОССН и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 году, предусматривает объединение классификации ХСН по стадиям (классификация Стражеско–Василенко) и ФК (по НУНА). Выставление в диагнозе не только стадии, но и ФК позволяет разделить тяжесть заболевания и субъективное самочувствие больного, поскольку стадийность болезни (поражения сердца) не связана напрямую с ФК (переносимостью физической нагрузки).

## 6. Диагностика СН

### 6.1. Симптомы и клинические признаки

6.1.0.0.0.1

Диагностика СН, особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные затруднения. Обычно больной СН обращается за медицинской помощью имен-

**Таблица 5. Симптомы и признаки, типичные для СН**

Симптомы	Признаки
<b>Типичные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Одышка</li> <li>Ортопноэ</li> <li>Ночные приступы сердечной астмы</li> <li>Плохая переносимость физической нагрузки</li> <li>Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки</li> <li>Отек лодыжек</li> </ul>	<b>Специфичные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Набухание шейных вен</li> <li>Гепатоюгулярный рефлюкс</li> <li>Третий тон сердца (ритм галопа)</li> <li>Смещение верхушечного толчка влево</li> <li>Систолический шум</li> </ul>
<b>Менее типичные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ночной кашель</li> <li>Свистящее дыхание</li> <li>Увеличение веса (&gt;2 кг/нед)</li> <li>Потеря веса (при выраженной СН)</li> <li>Чувство переполнения в животе</li> <li>Потеря аппетита</li> <li>Спутанность сознания (особенно у пожилых)</li> <li>Депрессия</li> <li>Сердцебиение</li> <li>Обмороки</li> </ul>	<b>Менее специфичные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Периферические отеки (лодыжек, крестца, мошонки)</li> <li>Хрипы в легких (крепитация)</li> <li>Притупление в нижних отделах легких (плевральный выпот)</li> <li>Тахикардия</li> <li>Нерегулярный пульс</li> <li>Тахипноэ (&gt;16 мин<sup>-1</sup>)</li> <li>Увеличение печени</li> <li>Асцит</li> <li>Кахексия</li> </ul>

но из-за возникновения у него симптомов, многие из которых имеют низкую специфичность (таблица 5) и не позволяют с уверенностью отличить СН от других заболеваний. Более же специфичные симптомы (такие как ортопноэ и ночные приступы сердечной астмы) встречаются гораздо реже, особенно у больных с начальными стадиями СН, и поэтому имеют низкую чувствительность [32–36].

#### 6.1.0.0.0.2

Многие клинические признаки СН связаны с задержкой жидкости и посему также не специфичны. Это прежде всего относится к периферическим отекам, которые могут возникать и из-за внесердечных причин. Кроме того, признаки, связанные с задержкой жидкости, достаточно быстро исчезают при назначении диуретиков, поэтому они обычно отсутствуют у больных, получающих диуретики. Выявление более специфических признаков, таких как набухание шейных вен и смещение верхушечного толчка влево, требует особых навыков, поэтому их воспроизводимость достаточно низка [32–36].

#### 6.1.0.0.0.3

Симптомы и клинические признаки СН особенно трудно выявлять и, что не менее важно, верно трактовать у пожилых больных, у больных с ожирением, у лиц с заболеваниями легких [45–47].

#### 6.1.0.0.0.4

Большое значение в диагностике СН имеет тщательный сбор анамнеза. Сердечная недостаточность маловероятна у лиц без сколько-нибудь значимого повреждения сердца, в то время как при наличии такового (особенно ранее перенесенного ИМ) вероятность наличия СН у больного с соответствующими симптомами и признаками существенно повышается [32–35]. Это подчеркивает важность обнаружения у больного структурных или функциональных нарушений, которые могли бы объяснить имеющиеся симптомы и признаки СН и тем самым гарантировали бы ее правильную диагностику.

#### 6.1.0.0.0.5

При оценке эффективности лечения ориентируются главным образом на изменение симптомов и признаков; по ним же судят о стабилизации состояния. Сохранение симптомов несмотря на предложенное лечение обычно свидетельствует о недостаточности терапии, а нарастание симптомов – о прогрессировании СН (то есть о переходе больного в категорию высокого риска экстренной госпитализации и смертельного исхода).

#### 6.1.0.0.0.6

Для более точной оценки тяжести клинических проявлений болезни неоднократно делались попытки создания шкал балльной оценки тяжести СН. С этой целью была предложена российская шкала (ШОКС; табли-

**Таблица 6. Шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В. Ю.)**

<b>1. Одышка:</b> 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
<b>2. Изменился ли за последнюю неделю вес:</b> 0 – нет, 1 – увеличился
<b>3. Жалобы на перебои в работе сердца:</b> 0 – нет, 1 – есть
<b>4. В каком положении находится в постели:</b> 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (2+ подушки), 2 – плюс просыпается от удушья, 3 – сидя
<b>5. Набухшие шейные вены:</b> 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
<b>6. Хрипы в легких:</b> 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких
<b>7. Наличие ритма галопа:</b> 0 – нет, 1 – есть
<b>8. Печень:</b> 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
<b>9. Отеки:</b> 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
<b>10. Уровень САД:</b> 0 – >120, 1 – (100–120), 2 – <100 мм рт. ст.

Максимальное количество (20 баллов) соответствует терминальной сердечной недостаточности, 0 баллов – отсутствие клинических признаков СН. Больные с I ФК сердечной недостаточности должны иметь ≤3 баллов; со II ФК – от 4 до 6 баллов; с III ФК – от 7 до 9 баллов, с IV ФК – больше 9 баллов.

ца 6). Данная шкала выгодно отличается от зарубежных аналогов своей простотой, поскольку основана лишь на сборе анамнеза и клиническом обследовании больного. Использование этой шкалы в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения ХСН, что было подтверждено в ходе российских многоцентровых исследований ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК и др.

## 6.2. Диагностические исследования при СН (таблица 7)

#### 6.2.0.0.0.1

ЭхоКГ и ЭКГ относятся к первоочередным исследованиям у больных с подозрением на СН. Эхокардиография позволяет быстро оценить размеры сердца, состояние клапанного аппарата, систолической и диастолической функции желудочков [37–40, 48–55]. Подобная оценка имеет решающее значение при выборе должного лечения (например, назначения иАПФ и β-адреноблокаторов по поводу систолической дисфункции или хирургического лечения по поводу стеноза аортального клапана). С помощью ЭКГ можно оценить ритм и проводимость сердца, что также может повлиять на выбор лечения (например, контроль частоты сокращения желудочков и назначение антикоагулянтов при ФП, имплантация кардиостимулятора при брадикардии, имплантация двухжелудочкового кардиости-



**Таблица 7. Рекомендации по диагностическим исследованиям у амбулаторных больных с подозрением на СН<sup>1</sup>**

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
<b>Исследования, показанные всем больным</b>		
Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, в том числе диастолической функции (раздел 4.1.2) и ФВ ЛЖ; помогает диагностировать СН, определить дальнейший план лечения, контролировать его эффективность, оценивать прогноз	I	C
ЭКГ в 12-ти отведениях рекомендована для определения ритма сердца, ЧСС, ширины и формы комплекса QRS, а также выявления иных важных нарушений. ЭКГ помогает определить дальнейший план лечения и оценить прогноз. Нормальная ЭКГ практически исключает наличие систолической СН	I	C
Определение биохимических показателей крови (натрия, калия, кальция, соотношения содержания мочевины в моче и крови, печеночных ферментов и билирубина, ферритина и расчет общей железосвязывающей емкости крови, расчет СКФ по содержанию креатинина в крови) и оценка функции щитовидной железы показаны в следующих случаях: 1. Перед началом приема диуретиков, средств, подавляющих РААС, и антикоагулянтов, для контроля их безопасности 2. Выявление устранимых причин СН (например, гипокальциемии и дисфункции щитовидной железы) и сопутствующих заболеваний (например, дефицита железа) 3. Для определения прогноза	I	C
Развернутый общий анализ крови рекомендован: 1. Для выявления анемии, которая может давать сходные с СН симптомы и клинические признаки; кроме того, анемия может провоцировать усугубление СН 2. Для определения прогноза	I	C
Измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) показано: 1. Для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения СН – ее наличие крайне маловероятно) 2. Для определения прогноза	IIA	C
Рентгенография грудной клетки должна быть рассмотрена для того, чтобы выявить/исключить некоторые виды заболеваний легких, например, рак (не исключает астму/ХОБЛ/альвеолит). Она также может выявить застой/отек легких и более полезна у больных с предполагаемой острой СН	IIA	C
<b>Исследования, показанные отдельным больным</b>		
МРТ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, вычисления ФВ ЛЖ и детализации структуры миокарда, прежде всего в тех случаях, когда качество изображений при ЭхоКГ неудовлетворительно или же данные ЭхоКГ неубедительны или неполны, однако при этом следует учитывать ограничения и противопоказания метода	I	C
Коронарная ангиография рекомендована для оценки поражения коронарных артерий у больных со стенокардией напряжения, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда	I	C
Оценка перфузии/ишемии миокарда (ЭхоКГ, МРТ, СПЕКТ или ПЭТ) показана у больных ИБС, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда	IIA	C
Катетеризация левых и правых отделов сердца рекомендована перед трансплантацией сердца или имплантацией устройства для длительного вспомогательного кровообращения с целью оценки функции левых и правых отделов сердца, а также легочного сосудистого сопротивления	I	C
Проба с физической нагрузкой показана: 1. Для выявления обратимой ишемии миокарда 2. Как часть обследования больного перед трансплантацией сердца или имплантацией устройства для длительного вспомогательного кровообращения 3. Для выбора рекомендаций по физической активности 4. Для определения прогноза	IIA	C

<sup>1</sup> – в таблице представлен неполный перечень исследований; не представленные здесь исследования обсуждаются по тексту документа. При подозрении на острую СН могут потребоваться анализы на тропонины и D-димеры, а также катетеризация правых камер сердца.

мулятора при блокаде левой ножки пучка Гиса и др.; таблица 8). На ЭКГ могут быть признаки рубцовых изменений после перенесенных инфарктов или признаки гипертрофии камер сердца, что указывает на причину СН. Если у больных с подозрением на острую СН регистрируется нормальная ЭКГ, то это практически

полностью позволяет исключить СН, вероятность которой у таких больных не превышает 2% [32, 33, 56–59]. У больных же с постепенным началом симптомов обнаружение нормальной ЭКГ имеет меньшую отрицательную прогностическую ценность (вероятность СН составляет 10–14%).

**Таблица 8. Часто встречаемые нарушения на ЭКГ при сердечной недостаточности**

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Синусовая тахикардия	Декомпенсация СН, анемия, лихорадка, гипертиреоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническая оценка</li> <li>Соответствующие анализы крови</li> </ul>
Синусовая брадикардия	β-адреноблокаторы, дигоксин, ивабрадин, верапамил, дилтиазем, антиаритмические средства, гипотиреоз, синдром слабости синусового узла	<ul style="list-style-type: none"> <li>Критически оцените проводимую терапию</li> <li>Соответствующие анализы крови</li> </ul>
Наджелудочковая тахикардия/трепетание предсердий/ФП	Гипертиреоз, инфекция, декомпенсация СН, пороки митрального клапана, инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>Блокаторы АВ-проведения</li> <li>Антикоагулянты</li> <li>Рассмотреть возможность электрической или медикаментозной кардиоверсии</li> <li>Рассмотреть возможность радиочастотной катетерной деструкции</li> </ul>
Желудочковые аритмии	Ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомagneмизм, передозировка дигоксина	<ul style="list-style-type: none"> <li>Соответствующие анализы крови</li> <li>Проба с физической нагрузкой</li> <li>Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда</li> <li>Коронарная ангиография</li> <li>ЭФИ</li> <li>ИКД</li> </ul>
Ишемия/инфаркт миокарда	ИБС	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭхоКГ</li> <li>Анализ на тропонины</li> <li>Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда</li> <li>Коронарная ангиография</li> <li>Реваскуляризация миокарда</li> </ul>
Зубцы Q	Инфаркт миокарда, ГКМП, БАНПГ, синдромы предвозбуждения желудочков	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭхоКГ</li> <li>Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда</li> <li>Коронарная ангиография</li> </ul>
Гипертрофия ЛЖ	АГ, аортальный стеноз, ГКМП	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭхоКГ/МРТ</li> </ul>
АВ-блокада	Инфаркт миокарда, лекарственные средства, миокардит, саркоидоз, наследственные кардиомиопатии (ламинопатии, десминопатии), болезнь Лайма, болезнь Ли Негро	<ul style="list-style-type: none"> <li>Критически оцените проводимую терапию, исключите системные заболевания</li> <li>Лицам с отягощенным наследственным анамнезом показано генетическое тестирование</li> <li>Может потребоваться имплантация кардиовертера-дефибриллятора</li> </ul>
Низкий вольтаж комплекса QRS	Ожирение, эмфизема легких, перикардальный выпот, амилоидоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭхоКГ/МРТ</li> <li>Рентгенография грудной клетки</li> <li>При амилоидозе рассмотреть возможность проведения других визуализирующих методов исследования (МРТ, сцинтиграфия миокарда с <sup>99m</sup>Tc-дифосфонопропаноидкарбоксилатом) и биопсии миокарда, а также оценить поражение других органов</li> </ul>
Ширина QRS >120 мс; БАНПГ	Электрическая и механическая асинхронность	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исключить ОКС</li> <li>ЭхоКГ</li> <li>Двухжелудочковая ЭКС изолированно или совместно с кардиовертером-дефибриллятором</li> </ul>

ЭКГ и ЭхоКГ позволяют выставить предварительный диагноз СН и составить план лечения у большинства больных. С помощью стандартных биохимических и гематологических анализов можно оценить функцию почек и уровень калия перед началом приема средств, блокирующих РААС, исключить анемию (клинические проявления которой могут напоминать таковые при СН; в то же время она может усугублять течение уже имеющейся СН), а также получить дополнительную полезную информацию (таблица 9).

Визуализирующие методы исследования играют центральную роль в диагностике СН, а также в контроле

эффективности лечения. При подозрении на СН методом выбора является ЭхоКГ по причине своей высокой диагностической точности, повсеместной распространенности, безопасности и относительно низкой стоимости [48–55]. В зависимости от конкретной клинической задачи ЭхоКГ может быть дополнена другими методами исследования (таблица 10) [60–68]. Любое визуализирующее исследование должно быть выполнено опытным и компетентным специалистом [53].

Прочие же методы исследования требуются главным образом лишь в тех случаях, когда:

А) неясен диагноз (например, при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ);

**Таблица 9. Типичные отклонения от нормы лабораторных показателей у больных сердечной недостаточностью**

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Дисфункция почек (содержание креатинина в крови >150 ммоль/л или >1,7 мг/дл, расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни почек</li> <li>Застой в почках</li> <li>иАПФ/БАР, АА</li> <li>Дегидратация</li> <li>НПВС и другие препараты с нефротоксическим действием</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Определите расчетную СКФ</li> <li>Можно уменьшить дозу иАПФ/БАР, АА (или на время приостановить повышение дозы)</li> <li>Определите уровень натрия и азота мочевины крови</li> <li>При дегидратации можно уменьшить дозу диуретиков, однако при застое в почках, напротив, может оказаться эффективным повышение дозы диуретиков</li> <li>Критически оцените проводимую терапию</li> </ul>
Анемия (концентрация Нб: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;13 г/дл или &lt;8,0 ммоль/л у мужчин;</li> <li>&lt;12 г/дл или &lt;7,4 ммоль/л у женщин)</li> </ul>	Хроническая СН, гемодиализ, потеря железа или нарушение всасывания, почечная недостаточность, хронические заболевания, злокачественные новообразования	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выполните соответствующий диагностический поиск</li> <li>Критически оцените проводимую терапию</li> </ul>
Гипонатриемия (<135 ммоль/л)	Хроническая СН, гемодиализ, повышенная выработка АДГ, прием диуретиков (особенно тиазидных) и других препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меры по ограничению приема воды, коррекция дозы диуретиков</li> <li>Ультрафильтрация плазмы, назначение антагонистов вазопрессина</li> <li>Критически оцените проводимую терапию</li> </ul>
Гипернатриемия (>150 ммоль/л)	Потеря жидкости, недостаточное поступление жидкости в организм	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцените объем потребляемой жидкости</li> <li>Выполните соответствующий диагностический поиск</li> </ul>
Гипокалиемия (<3,5 ммоль/л)	Прием диуретиков, вторичный гиперальдостеронизм	<ul style="list-style-type: none"> <li>Риск развития аритмий</li> <li>Рассмотрите возможность назначения иАПФ/БАР, АА, калиевых добавок</li> </ul>
Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л)	Почечная недостаточность, прием калиевых добавок, средств, подавляющих РААС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекратите прием калиевых добавок/калийсберегающих диуретиков</li> <li>Уменьшите дозу или полностью прекратите прием иАПФ/БАР, АА</li> <li>Оцените функцию почек и pH мочи</li> <li>Риск брадикардии и опасных аритмий</li> </ul>
Гипергликемия (>6,5 ммоль/л или >117 мг/дл)	Сахарный диабет, гиперинсулинемия	Оцените состояние водного обмена, назначьте лечение по поводу гиперинсулинемии
Гиперурикемия (>500 ммоль/л или >8,4 мг/дл)	Прием диуретиков, подагра, злокачественные новообразования	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назначьте аллопуринол</li> <li>Уменьшите дозу диуретиков</li> </ul>
Высокий уровень альбумина (>45 г/л)	Дегидратация	Меры по восстановлению ОЦК
Низкий уровень альбумина (<30 г/л)	Недостаточное питание, протеинурия	Выполните соответствующий диагностический поиск
Повышение уровня трансаминаз	Дисфункция печени Застой в печени Токсическое действие препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выполните соответствующий диагностический поиск</li> <li>Застой в печени</li> <li>Критически оцените проводимую терапию</li> </ul>
Повышение уровня тропонинов	Некроз кардиомиоцитов Длительная ишемия, тяжелая СН, миокардит, сепсис, почечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцените степень повышения тропонинов (незначительное повышение характерно для тяжелой СН)</li> <li>Оцените перфузию/жизнеспособность миокарда</li> <li>Коронарная ангиография</li> <li>Оцените возможность реваскуляризации миокарда</li> </ul>
Повышение уровня КФК	Врожденные и приобретенные миопатии (в том числе миозит) Прием статинов	Исключите наследственные кардиомиопатии (ламинопатии, десминопатии, дистрофинопатии), мышечные дистрофии
Отклонения от нормы содержания гормонов щитовидной железы	Гипер-/гипотиреоз Прием амиодарона	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назначьте лечение по поводу дисфункции щитовидной железы</li> <li>Рассмотрите возможность отмены амиодарона</li> </ul>
Изменение показателей в анализе мочи	Протеинурия, глюкозурия, бактериурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выполните соответствующий диагностический поиск</li> <li>Исключите инфекцию, сахарный диабет</li> </ul>
МНО >3,5	Передозировка антикоагулянтов, застой в печени/болезни печени, лекарственные взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скорректируйте дозу антикоагулянта</li> <li>Оцените функцию печени</li> <li>Критически оцените проводимую терапию</li> </ul>
ЦРБ >10 мг/л, нейтрофильный лейкоцитоз	Инфекция, воспаление	Выполните соответствующий диагностический поиск

**Таблица 10. Сравнительная оценка различных визуализирующих методов, используемых в диагностике СН**

Визуализирующие методы		ЭхоКГ	МРТ	Катетеризация сердца	SPECT	Мульти-спиральная КТ	ПЭТ
<b>Ремоделирование / дисфункция</b>							
ЛЖ	КДО	++	+++	++	++	++	++
	КСО	++	+++	++	++	++	++
	ФВ	++	+++	++	++	++	++
	Масса миокарда	++	+++	–	–	++	–
ПЖ	КДО	++	+++	+	–	++	–
	КСО	++	+++	+	–	++	–
	ФВ	++	+++	+	–	++	–
	Масса миокарда	++	+++	–	–	++	–
Диастолическая дисфункция ЛЖ		+++	+	+++	–	–	–
Асинхронность		++	+	–	+	–	–
<b>Этиология</b>							
ИБС	Ишемия	+++ <sup>1</sup>	+++	+++ <sup>2</sup>	+++	–	+++
	Жизнеспособный миокард	+++ <sup>1</sup>	+++ <sup>1</sup>	–	+++	–	+++
	Рубец	++	+++	–	++	–	++
	Поражение коронарных артерий	–	–	+++	–	+++	–
Клапанный аппарат	Стеноз	+++	+	+++	–	++ <sup>3</sup>	–
	Регургитация	+++	++	++	–	–	–
Миокардит		+	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
Саркоидоз		+	+++	++ <sup>4</sup>	–	–	++
ГКМП		+++	++	++	–	–	–
Амилоидоз		++	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
ДКМП	Миокардит	+	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
	Эозинофильный миокардит	+	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
	Гемохроматоз	+	+++	–	–	–	–
	Талассемия	+	+++	–	–	–	–
Аритмогенная дисплазия ПЖ		++	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
Рестриктивная КМП	Перикардит	++ <sup>5</sup>	++ <sup>6</sup>	++ <sup>5</sup>	–	++ <sup>7</sup>	–
	Амилоидоз	++	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
	Фиброэластоз эндокарда	+	+++	+++ <sup>4</sup>	–	–	–
	Болезнь Фабри	+	+	–	–	–	–
Неклассифицируемая КМП							
	Болезнь Такотсубо	++	++	+++	–	–	–

см. продолжение таблицы на следующей странице

В повседневной практике при выборе метода исследования следует учитывать возможности лечебного учреждения, опыт работы местных специалистов, преимущества/недостатки того или иного метода; при наличии нескольких клинических вопросов преимущество следует отдавать тому методу, который позволяет наиболее точно ответить на большинство из них.

<sup>1</sup> – добутаминовая стресс-ЭхоКГ; <sup>2</sup> – определение фракционного резерва кровотока; <sup>3</sup> – в том числе измерение размера аортального кольца для транскатетерной имплантации аортального клапана; <sup>4</sup> – биопсия миокарда; <sup>5</sup> – оценка гемодинамики (при констриктивном перикардите); <sup>6</sup> – позволяет охарактеризовать активность патологического процесса с помощью контрастной МРТ; <sup>7</sup> – обызвествление перикарда; <sup>8</sup> – хорошее качество изображений вне зависимости от конституции больного; <sup>9</sup> – превосходная компенсация глубины; <sup>10</sup> – инородные металлические частицы в определенных органах (например, в глазах) или имплантированные электронные устройства (при некоторых типах кардиостимуляторов проведение МРТ не противопоказано); относительное противопоказание – клаустрофобия.

**В)** имеется подозрение на редкое заболевание сердца или на несердечную причину имеющих у больного симптомов и клинических признаков;

**С)** требуется более детальная оценка причины СН (например, перфузионная скintiграфия или ангиография при подозрении на ИБС или биопсия миокарда при некоторых инфильтративных кардиомиопатиях).



**Таблица 10. Сравнительная оценка различных визуализирующих методов, используемых в диагностике СН (продолжение)**

Визуализирующие методы	ЭхоКГ	МРТ	Катетеризация сердца	SPECT	Мульти-спиральная КТ	ПЭТ
<b>Преимущества и недостатки</b>						
<b>Основные преимущества</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повсеместная распространенность</li> <li>• Компактность оборудования</li> <li>• Отсутствие ионизирующего излучения</li> <li>• Сравнительно низкая стоимость</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хорошее качество изображений<sup>8</sup></li> <li>• Отсутствие ионизирующего излучения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Широкая распространенность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Широкая распространенность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Достаточная распространенность</li> <li>• Высокое качество изображений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хорошее качество изображений<sup>9</sup></li> </ul>
<b>Основные недостатки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зависимость от ультразвукового окна</li> <li>• Вариабельность некоторых показателей в зависимости от ЧСС и квалификации исследователя</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченная распространенность</li> <li>• Противопоказана у ряда больных<sup>10</sup></li> <li>• Ограниченный анализ функциональных показателей</li> <li>• Ухудшение качества изображения при аритмии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ионизирующее излучение</li> <li>• Инвазивный метод</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ионизирующее излучение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ионизирующее излучение</li> <li>• Ухудшение качества изображения при аритмии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ионизирующее излучение</li> <li>• Ограниченная распространенность</li> </ul>

В повседневной практике при выборе метода исследования следует учитывать возможности лечебного учреждения, опыт работы местных специалистов, преимущества/недостатки того или иного метода; при наличии нескольких клинических вопросов преимущество следует отдавать тому методу, который позволяет наиболее точно ответить на большинство из них.

<sup>1</sup> – добутаминовая стресс-ЭхоКГ; <sup>2</sup> – определение фракционного резерва кровотока; <sup>3</sup> – в том числе измерение размера аортального кольца для транскатетерной имплантации аортального клапана; <sup>4</sup> – биопсия миокарда; <sup>5</sup> – оценка гемодинамики (при констриктивном перикардите); <sup>6</sup> – позволяет охарактеризовать активность патологического процесса с помощью контрастной МРТ; <sup>7</sup> – обызвествление перикарда; <sup>8</sup> – хорошее качество изображений вне зависимости от конституции больного; <sup>9</sup> – превосходная компенсация глубины; <sup>10</sup> – инородные металлические частицы в определенных органах (например, в глазах) или имплантированные электронные устройства (при некоторых типах кардиостимуляторов проведение МРТ не противопоказано); относительное противопоказание – клаустрофобия.

### 6.2.1. Натрийуретические гормоны

6.2.1.0.0.2

6.2.1.0.0.1

Поскольку симптомы и клинические признаки СН неспецифичны, у многих больных с клиническим подозрением на СН при ЭхоКГ не удается выявить сколько-нибудь значимых нарушений со стороны сердца. Альтернативный диагностический подход подразумевает измерение концентрации в крови натрийуретических гормонов – семейства пептидов, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце (например, при ФП, тромбоэмболии легочной артерии), а также при ряде внесердечных состояний (например, при почечной недостаточности) [69–72]. Содержание натрийуретических гормонов также повышается с возрастом, но может быть низким у лиц с ожирением [47] или гипотиреозом. Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца, что делает необязательным проведение ЭхоКГ. В таких случаях целесообразно сосредоточиться на поиске внесердечных причин имеющих у больного симптомов и клинических признаков [69, 72].

В ходе многочисленных исследований были определены так называемые «пороговые значения» для натрийуретических гормонов [73–80]. У больных с разным началом симптомов используются разные пороговые значения. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень мозгового натрийуретического гормона (BNP) должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – менее 300 пг/мл. При постепенном начале симптомов для исключения СН уровень BNP должен быть менее 35 пг/мл, а NT-proBNP – менее 125 пг/мл. Чувствительность и специфичность тестов на BNP и NT-proBNP при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале [73–80].

6.2.1.0.0.3

Поскольку высокий уровень натрийуретических гормонов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а снижение этого уровня приводит к улучшению прогноза, в свое время было высказано предположение о более четком контроле эффективности лечения с помощью серийного определения уровня натрийуретических гор-

**Таблица 11. Прогностические факторы при СН (представлены лишь наиболее изученные факторы)**

<b>Демографические характеристики, данные анамнеза и клинического обследования</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Растворимый ST-2</li> <li>• Галектин-3</li> <li>• Маркеры баланса коллагена</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пол, возраст, расовая принадлежность, ФК по NYHA, ИМТ, низкая приверженность к лечению</li> <li>• Признаки задержки жидкости, набухание шейных вен, третий тон сердца, низкое САД, повышение ЧСС</li> <li>• Сахарный диабет, почечная недостаточность, депрессия, ХОБЛ, синдром обструктивного апноэ сна, периодическое (волнообразное) дыхание</li> <li>• Ишемическая этиология СН, ранее перенесенный ИМ</li> </ul>	<b>Электрофизиологические показатели</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ширина комплекса QRS</li> <li>• Гипертрофия ЛЖ</li> <li>• ФП</li> <li>• Сложные желудочковые аритмии</li> <li>• Вариабельность ритма сердца</li> </ul>
<b>Стандартные лабораторные анализы</b>	<b>Показатели визуализирующих методов исследования</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Натрий сыворотки</li> <li>• Ферменты печени, билирубин</li> <li>• Креатинин сыворотки/клиренс креатинина/расчетная СКФ</li> <li>• Азот мочевины крови/мочи и маркеры повреждения трубочек нефронов</li> <li>• Альбумин сыворотки</li> <li>• Мочевая кислота</li> <li>• Гемоглобин</li> <li>• Гематокрит</li> <li>• Тропонин I/Т</li> <li>• Соотношение содержания альбумина и креатинина в моче</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конечно-диастолический размер и фракция укорочения ЛЖ</li> <li>• Кардиоторакальный индекс при рентгенографии грудной клетки</li> <li>• Индекс движения стенок ЛЖ<sup>3</sup></li> <li>• ФВ</li> <li>• Размер левого предсердия</li> <li>• Рестриктивный тип наполнения ЛЖ/короткое время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ</li> <li>• Функция ПЖ<sup>3</sup></li> <li>• Воспаление (МРТ с контрастированием), содержание железа (МРТ при талассемии)</li> <li>• Амилоидоз (МРТ с контрастированием)</li> <li>• Наличие ишемии и «уснувшего» миокарда, аритмогенного субстрата</li> </ul>
<b>Нейрогормоны и цитокины<sup>1</sup></b>	<b>Показатели, связанные с пробями с физической нагрузкой (покой/нагрузка)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активность ренина плазмы</li> <li>• Ангиотензин II</li> <li>• Альдостерон</li> <li>• Катехоламины</li> <li>• Эндотелин-1</li> <li>• Аденомедуллин</li> <li>• Натрийуретические гормоны<sup>2</sup></li> <li>• Вазопрессин/Ко-лептин</li> <li>• Провоспалительные цитокины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Максимальное потребление кислорода (<math>\text{VO}_2</math>; в норме <math>&gt;20 \text{ мл/кг/мин}</math>)<sup>4</sup></li> <li>• Наклон кривой вентиляционного эквивалента/<math>\text{VCO}_2</math></li> <li>• Тест 6-минутной ходьбы (в норме <math>&gt;600 \text{ м}</math>)<sup>4</sup></li> <li>• Сердечный индекс (в норме <math>&gt;2,5 \text{ л/мин/м}^2</math>)</li> <li>• Конечно-диастолическое давление в ЛЖ/давление заклинивания легочной артерии (в норме <math>&lt;12 \text{ мм рт. ст.}</math>)</li> </ul>

<sup>1</sup> – этот список не полный, и многие другие циркулирующие факторы также могут иметь прогностическое значение.

<sup>2</sup> – повышение уровня BNP и NT-proBNP.

<sup>3</sup> – нет унифицированных нормативных значений и «точек разделения» для нормы и патологии.

<sup>4</sup> – переносимость физической нагрузки в значительной степени зависит от уровня тренированности, возраста и пола больного; здесь указаны нормальные значения для лиц моложе 65 лет.

монов по сравнению с контролем, основанном на слежении лишь за клиническими показателями. Однако в рандомизированных клинических испытаниях, посвященных данному вопросу, были получены весьма противоречивые результаты [81].

## 6.2.2. Рентгенография грудной клетки

### 6.2.2.0.1

У больных с подозрением на СН рентгенография грудной клетки имеет небольшое значение, хотя и позволяет выявить венозный застой или отек легких. Исчезновение признаков венозного застоя в легких на фоне лечения может служить объективным критерием его эффективности. По всей видимости, рентгенография наиболее полезна для исключения легочной причины одышки. Обнаружение кардиомегалии (величины кардиоторакального индекса более 50%) свидетельствует о патологии сердца. Впрочем следует заметить, что расширение границ сердечной тени может отсутствовать даже при выраженной систолической дисфункции ЛЖ.

## 6.2.3. Лабораторные анализы

### 6.2.3.0.1

В дополнение к стандартным биохимическому и гематологическому анализам крови большое значение имеет измерение концентрации тиреотропного гормона, поскольку клинические проявления заболеваний щитовидной железы и СН могут быть похожими; кроме того, заболевания щитовидной железы могут усугублять течение СН (таблица 9). Крайне важным является определение уровня глюкозы в крови, поскольку при СН часто встречается СД, нередко до этого никем не распознанный. При СН может быть повышен уровень печеночных ферментов, что следует учитывать при назначении таких препаратов, как амиодарон или варфарин.

### 6.2.3.0.2

При лечении средствами, подавляющими активность РААС, следует тщательно следить за функцией почек и содержанием в крови калия, особенно при подборе дозы этих препаратов. При длительном исполь-

**Таблица 12. Часто встречаемые ЭхоКГ нарушения при СН**

Показатель	Отклонение от нормы	Клиническое значение
<b>Показатели систолической функции</b>		
Фракция выброса ЛЖ	Снижение (<50%)	Систолическая дисфункция ЛЖ
Фракция укорочения ЛЖ	Снижение (<25%)	Радиальная систолическая дисфункция ЛЖ
Региональная функция ЛЖ	Гипокинез, акинез, дискинез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфаркт миокарда / ишемия / рубец / аневризма</li> <li>• Кардиомиопатия, миокардит</li> </ul>
Конечно-диастолический размер ЛЖ	Повышение (КДР $\geq 60$ мм, КДО $> 32$ мм/м <sup>2</sup> , КДО $> 97$ мл/м <sup>2</sup> )	Вероятна СН, связанная с перегрузкой объемом
Конечно-систолический размер ЛЖ	Повышение (КСР $> 45$ мм или $> 25$ мм/м <sup>2</sup> , КСО $> 43$ мл/м <sup>2</sup> )	Вероятна СН, связанная с перегрузкой объемом
Интеграл линейной скорости в выносящем тракте ЛЖ	Снижение (<15 см)	Снижение ударного объема ЛЖ
<b>Показатели диастолической функции ЛЖ</b>		
Показатели, указывающие на диастолическую дисфункцию ЛЖ	Нарушение типа наполнения ЛЖ (по трансмитральному кровотоку), снижение скорости $e'$ или повышение соотношения $E/e'$	Указывает на тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ и приблизительное давление наполнения ЛЖ
Индекс объема левого предсердия	Повышение ( $> 34$ мл/м <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокое давление наполнения ЛЖ (в прошлом или в настоящее время)</li> <li>• Пороки митрального клапана</li> </ul>
Индекс массы миокарда ЛЖ	Повышение: $> 95$ г/м <sup>2</sup> у женщин и $> 115$ г/м <sup>2</sup> у мужчин	Артериальная гипертензия, аортальный стеноз, ГКМП
<b>Показатели, отражающие функцию клапанов сердца</b>		
Структура и функция клапанов	Стеноз или регургитация (особенно аортальный стеноз и митральная регургитация)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может быть самостоятельной причиной СН или фактором, ее усугубляющим, а также возникать вследствие СН (вторичная митральная недостаточность)</li> <li>• Оцените тяжесть дисфункции и гемодинамические последствия</li> <li>• Оцените возможность хирургической коррекции порока</li> </ul>
<b>Прочие показатели</b>		
Функция ПЖ (например, TAPSE)	Снижение (TAPSE $< 16$ мм)	Систолическая дисфункция ПЖ
Максимальная скорость трикуспидальной недостаточности	Повышение ( $> 3,4$ м/с)	Повышение систолического давления в ПЖ
СДЛА	Повышение ( $> 50$ мм рт. ст.)	Легочная гипертензия вероятна
Нижняя полая вена	Расширение, не спадается на вдохе	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение давления в правом предсердии</li> <li>• Дисфункция ПЖ, перегрузка объемом</li> <li>• Возможна легочная гипертензия</li> </ul>
Перикард	Перикардальный выпот, гемоперикард, обызвествление и утолщение листов перикарда	Исключите тампонаду, злокачественные образования, системные заболевания, острый или хронический перикардит, констриктивный перикардит

$E/e'$  – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; TAPSE – амплитуда систолического смещения плоскости трикуспидального кольца в сторону верхушки.

зовании этих средств оценка функции почек показана в случае возникновения эпизодов потери натрия и жидкости (например, при диарее или рвоте), при назначении новых препаратов или изменении дозы ранее принимаемых препаратов, влияющих на обмен натрия и воды в организме или на функцию почек (например, НПВС и диуретиков, особенно калийсберегающих). Многие стандартные лабораторные показатели при СН имеют самостоятельное прогностическое значение (таблица 11).

#### 6.2.4. Эхокардиография

6.2.4.0.0.1

Эхокардиография используется для оценки структуры и функции сердца и выявления органических причин СН.

##### 6.2.4.1. Оценка систолической функции ЛЖ

6.2.4.1.0.1

В качестве показателя насосной функции сердца используется ФВ ЛЖ, которая, впрочем, весьма неточно отражает истинное состояние сократимости ЛЖ,

поскольку зависит от множества других факторов: объема желудочка, пред- и посленагрузки, состояния клапанов. Следует помнить, что ФВ – это не одно и то же, что и ударный объем. Так, при систолической СН (низкой ФВ) ударный объем долгое время может оставаться в пределах нормы за счет расширения ЛЖ, в то время как при СН–СФВ и концентрической гипертрофии ЛЖ ударный объем может быть снижен, несмотря на нормальную ФВ. При тяжелой митральной недостаточности ФВ также может быть нормальной и даже повышенной, несмотря на снижение антеградного ударного объема. Поэтому всякий раз, определяя ФВ, ее следует интерпретировать с учетом данного клинического контекста.

#### 6.2.4.1.0.2

Оптимальным способом расчета ФВ является метод дисков (метод Симпсона) [38, 50–55, 82]. Однако поскольку этот метод основан на обводе границы эндокарда, при неудовлетворительном качестве изображений (визуализации <80% эндокарда ЛЖ) можно воспользоваться контрастными веществами, что позволяет лучше рассмотреть эндокард [83]. Методы вычисления ФВ по Тейхользу или Хинонесу основаны на измерении линейных размеров и могут давать неточные результаты (прежде всего у больных с нарушением локальной сократимости ЛЖ). То же самое справедливо для другого метода оценки систолической функции ЛЖ – фракции укорочения. Трехмерная ЭхоКГ позволяет более точно определять объемы и ФВ ЛЖ при условии получения изображений приемлемого качества [84]. При оценке сократимости ЛЖ можно также ориентироваться на индекс движения стенок ЛЖ, однако его редко используют

в клинической практике. К прочим показателям систолической функции ЛЖ относятся скорость систолического движения основания ЛЖ, измеренная с помощью тканевого доплеровского исследования, амплитуда смещения атрио-вентрикулярной плоскости, деформация и скорость деформации миокарда (соответственно strain и strain rate). Показатели деформации миокарда более тонко, нежели ФВ, реагируют на изменения систолической функции ЛЖ. Однако из-за своей низкой воспроизводимости и отсутствия нормативных значений эти показатели в настоящее время используются редко. Ударный объем можно рассчитать, умножив интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ на площадь выносящего тракта.

#### 6.2.4.1.0.3

В таблице 12 представлены нарушения, часто выявляемые при ЭхоКГ у больных СН.

#### 6.2.4.2. Оценка диастолической функции ЛЖ

##### 6.2.4.2.0.1

Считается, что в основе большинства случаев СН–СФВ лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, поэтому ее корректная оценка – краеугольный камень диагностики этой формы СН (таблица 13) [48–55, 85, 86]. Важно помнить, что нормальные значения большинства ультразвуковых показателей диастолической функции ЛЖ зависят от возраста, ЧСС и размера тела [85, 86]. Важно, что ни один из ультразвуковых показателей не обладает достаточной диагностической точностью для того, чтобы на его основании был сделан вывод о наличии либо отсутствии у больного диастолической

**Таблица 13. Часто встречаемые ЭхоКГ нарушения диастолической функции ЛЖ**

Показатель	Отклонение от нормы	Клиническое значение
$\dot{e}$	Снижение (со стороны МЖП <8 см/с, <10 см/с со стороны боковой стенки ЛЖ или усредненное значение <9 см/с)	Замедление расслабления
Соотношение $E/\dot{e}^1$	Высокое (>15)	Высокое давление наполнения ЛЖ
	Низкое (<8)	Нормальное давление наполнения ЛЖ
	Промежуточное (8–15)	Серая зона (требуются дополнительные показатели)
Трансмитральный кровоток (соотношение $E/A$ ) <sup>2</sup>	Рестриктивный тип наполнения ЛЖ (>2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокое давление наполнения ЛЖ</li> <li>• Перегрузка объемом</li> </ul>
	Тип наполнения с замедленным расслаблением (<1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Замедление расслабления ЛЖ</li> <li>• Нормальное давление наполнения ЛЖ</li> </ul>
	Нормальный тип наполнения (1–2)	Может иметь место ошибочная интерпретация (из-за феномена псевдонормализации)
Реакция трансмитрального кровотока на пробу Вальсальвы	Переход от псевдонормального типа наполнения к типу наполнения с замедленным расслаблением (снижение соотношения $E/A$ на 0,5 и более)	Высокое давление наполнения ЛЖ (выявляемое лишь во время пробы Вальсальвы)
Разница продолжительности волн Aг и A	>30 мс	Высокое давление наполнения ЛЖ

<sup>1</sup> – в разных руководствах используются различные «точки разделения»; для указанных в настоящей таблице «точек разделения» можно использовать усредненное значение скорости  $\dot{e}$  или скорость  $\dot{e}$  из области межжелудочковой перегородки.

<sup>2</sup> – характеризуется значительной изменчивостью и обычно не имеет самостоятельного диагностического значения; существенно зависит от гемодинамической нагрузки на ЛЖ; для разных возрастных групп существуют разные нормальные значения.



дисфункции ЛЖ. При оценке диастолической функции всегда следует учитывать данные всех исследований, включая данные доплеровских и двухмерного режимов [38, 85, 86]. Максимальная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (скорость  $\epsilon$ ), измеренная с помощью тканевого доплеровского исследования, позволяет оценить скорость расслабления миокарда. Нормальные значения скорости  $\epsilon$  ( $>8$  см/с из области межжелудочковой перегородки,  $>10$  см/с из области боковой стенки или  $>9$  см/с при усреднении скоростей) при СН практически не встречаются. Соотношение  $E/\epsilon$  тесно связано с давлением наполнения ЛЖ (таблица 13) [85, 86]. Таким образом, основными ультразвуковыми критериями диастолической дисфункции ЛЖ являются снижение скорости  $\epsilon$  (усредненная скорость  $<9$  см/сек) и/или повышение соотношения  $E/\epsilon$  ( $>15$ ). Отклонение от нормы, по меньшей мере, двух показателей и/или наличие ФП повышают точность диагностики диастолической дисфункции.

#### 6.2.5. Чреспищеводная ЭхоКГ

6.2.5.0.0.1

Обычно к чреспищеводной ЭхоКГ прибегают при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальном исследовании (например, у больных с ожирением, заболеваниями легких, находящихся на искусственной вентиляции легких), а также тогда, когда прочие визуализирующие методы по тем или иным причинам недоступны. Чреспищеводная ЭхоКГ особенно ценна у больных со сложными приобретенными пороками сердца (особенно с патологией митрального и протезированных клапанов), при подозрении на инфекционный эндокардит и у некоторых категорий больных с врожденными пороками сердца. У больных с ФП чреспищеводная ЭхоКГ позволяет обнаружить тромбоз ушка левого предсердия.

#### 6.2.6. Стресс–ЭхоКГ

6.2.6.0.0.1

Стресс–ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузкой – надежный метод оценки ишемии и жизнеспособности миокарда. При систолической дисфункции ЛЖ, связанной с ИБС, стресс–ЭхоКГ позволяет отличить ишемизированный, но жизнеспособный миокард от рубцовой ткани [55]. Стресс–ЭхоКГ показана больным с подозрением на тяжелый стеноз аортального клапана, у которых из-за систолической дисфункции ЛЖ регистрируется низкий трансклапанный градиент давления. У больных с симптомами, характерными для СН, нормальной ФВ, незначительной диастолической дисфункцией ЛЖ в покое может быть выполнена стресс–ЭхоКГ с целью оценки изменения давления наполнения

при нагрузке, что позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз СН–СФВ [85].

#### 6.2.7. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

6.2.7.0.0.1

МРТ позволяет оценивать структурные и функциональные изменения сердца практически в том же объеме, что и ЭхоКГ (включая оценку ишемии и жизнеспособности миокарда), а также получать дополнительную информацию, недоступную для ЭхоКГ [60, 65, 87]. МРТ считается «золотым стандартом» по точности измерения объемов, массы и сократимости камер сердца. МРТ является наилучшей альтернативой при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ. МРТ особенно ценна в выявлении воспалительных и инфильтративных заболеваний миокарда (таблица 10) [87]. МРТ может быть включена в программу обследования больных с подозрением на ту или иную кардиомиопатию, первичные или вторичные опухоли сердца, болезни перикарда. МРТ является методом выбора при комбинированных врожденных пороках сердца [88]. К недостаткам МРТ относят ограниченную распространенность исследования и его высокую стоимость, а также невозможность выполнения исследования у больных с металлическими имплантатами, включая некоторые (но не все!) внутрисердечные устройства. Кроме того, у больных с наджелудочковыми аритмиями точность оценки функциональных показателей значительно снижается. В ряде случаев исследование не может быть выполнено по причине наличия у больного клаудистрофобии. Контрастные средства на основе гадолиния противопоказаны больным со скоростью клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин/м<sup>2</sup>, поскольку могут вызвать такое опасное и нередко смертельное состояние, как нефрогенный системный фиброз (это осложнение в меньшей степени относится к недавно разработанному макроциклическому гадолинию) [89, 90].

#### 6.2.8. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и изотопная вентрикулография

6.2.8.0.0.1

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ) используется для выявления ишемии и оценки жизнеспособности миокарда (таблица 10) [62]. Также с помощью СПЕКТ можно оценивать объемы камер и функцию сердца, однако следует помнить, что при этом методе больной подвергается ионизирующему излучению.

#### 6.2.9. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

6.2.9.0.0.1

ПЭТ изолированно или в сочетании с компьютерной томографией позволяет количественно оценить ишемию и жизнеспособность миокарда, однако используемые

для этой оценки  $^{15}\text{O}$ -вода и  $^{13}\text{N}$ -аммиак производятся на циклотроне и имеют довольно короткий период полураспада, из-за чего ПЭТ может быть выполнена только в специализированных центрах [66, 68]. В качестве альтернативной метки для оценки ишемии миокарда можно использовать рубидий, который получают с помощью генераторов, что определяет его сравнительно низкую стоимость (таблица 10). Основными недостатками метода являются ограниченная распространенность, ионизирующее излучение и высокая стоимость камеры.

#### 6.2.10. Коронарная ангиография

6.2.10.0.0.1

Коронарная ангиография показана больным со стенокардией при условии возможности последующей реваскуляризации миокарда. Ангиография также показана при положительном результате нагрузочных проб, в том числе у больных с низкой сократимостью ЛЖ, поскольку у таких больных может оказаться эффективным аорто-коронарное шунтирование. Перед ангиографией следует оценить жизнеспособность миокарда, поскольку при отсутствии такового целесообразность в ангиографии отпадает. У ряда больных острой СН (кардиогенным шоком или острым отеком легких), особенно при ОКС, может потребоваться экстренная коронарная ангиография. Коронарная ангиография показана больным с приобретенными пороками сердца перед операцией на клапанах, а также пациентам из группы риска ИБС перед имплантацией двухкамерных электрокардиостимуляторов (ЭКС).

#### 6.2.11. Компьютерная томография сердца

6.2.11.0.0.1

На сегодняшний день основной «точкой приложения» компьютерной томографии при СН является неинвазивная оценка поражения коронарных артерий [67].

#### 6.2.12. Дополнительные методы исследования

##### 6.2.12.1. Катетеризация сердца и биопсия миокарда

6.2.12.1.0.1

При подозрении на констриктивный перикардит или рестриктивную кардиомиопатию катетеризация сердца, используемая совместно с неинвазивными методами исследования, позволяет установить правильный диагноз (таблица 10). При подозрении на миокардит или инфильтративные заболевания сердца (например, амилоидоз) показана биопсия миокарда [91].

##### 6.2.12.2. Пробы с физической нагрузкой

6.2.12.2.0.1

Пробы с физической нагрузкой позволяют получить объективную оценку переносимости физической нагруз-

ки, а также выяснить, с чем связана одышка и утомляемость при физической нагрузке [92], и оценить прогноз. Обычно для этого используют тест 6-мин ходьбы и ряд протоколов с велоэргометрией или тредмилом. Анализ газообмена помогает выяснить, с чем связана одышка – с патологией сердца или легких, а также имеет важное прогностическое значение (при рассмотрении вопроса о трансплантации обязательно определяют максимальное потребление кислорода). Нормальная переносимость физической нагрузки у больного без предшествующего лечения позволяет с уверенностью исключить диагноз симптомной СН, однако необходимо помнить о том, что переносимость нагрузки слабо связана с гемодинамическими показателями, измеренными в состоянии покоя (прежде всего это касается ФВ).

##### 6.2.12.3. Генетическое тестирование

6.2.12.3.0.1

Аспекты генетического тестирования при кардиомиопатиях подробно изложены в соответствующем руководстве [83]. Генетическое тестирование рекомендовано больным с дилатационной кардиомиопатией и атрио-вентрикулярной блокадой или внезапной смертью близких родственников, поскольку в таких случаях может потребоваться профилактическая постановка кардиовертера-дефибриллятора.

##### 6.2.12.4. Холтеровский мониторинг ЭКГ

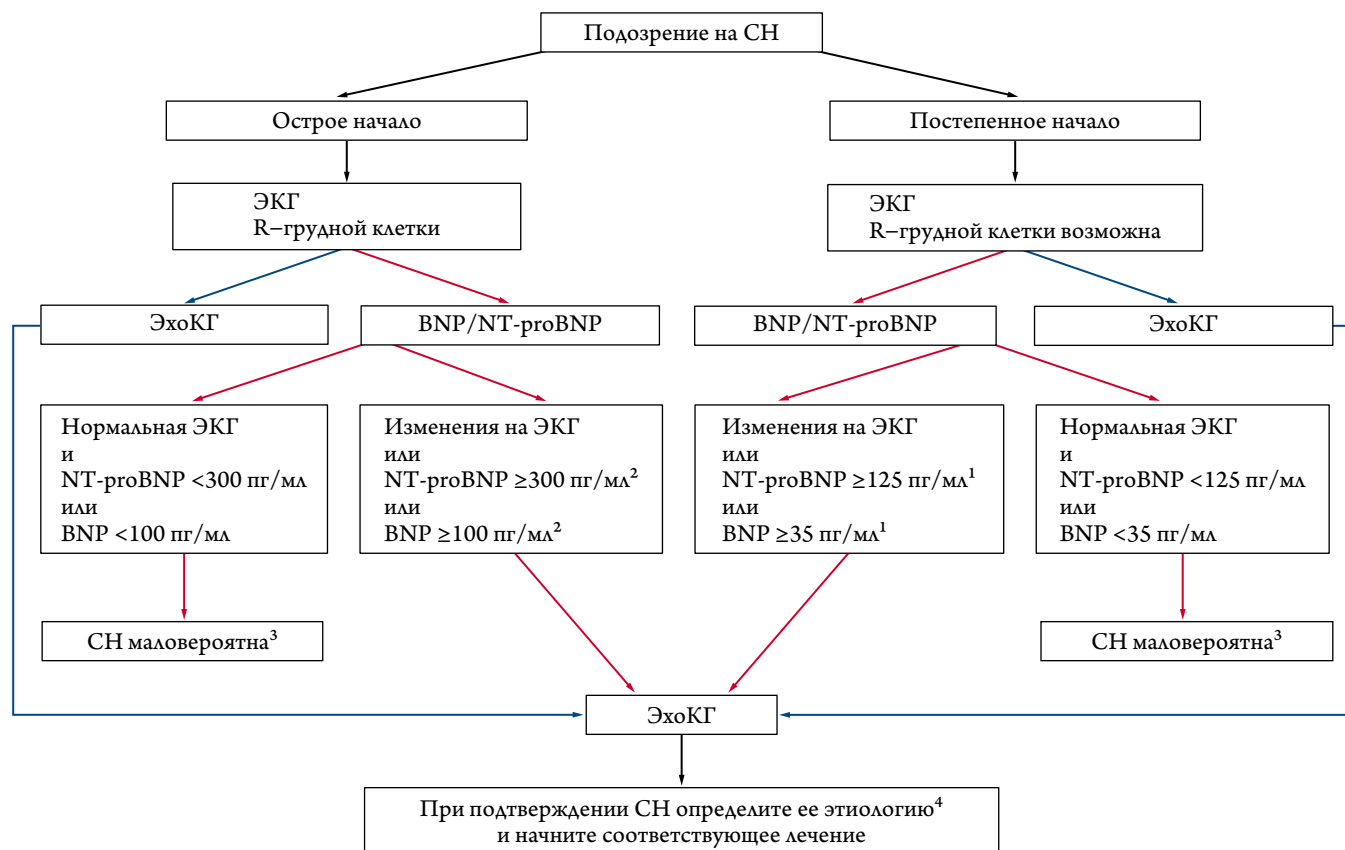
6.2.12.4.0.1

Холтеровский мониторинг ЭКГ показан при наличии симптомов, предположительно связанных с нарушениями ритма сердца и проводимости (например, при сердцебиении или обмороках). У больных с ФП при суточном мониторинге ЭКГ следят за частотой желудочковых сокращений. С помощью этого исследования можно определить тип имеющихся у больного нарушений ритма сердца, оценить их продолжительность и частоту сокращения желудочков, зафиксировать эпизоды безболевой ишемии миокарда, брадикардии и нарушений проводимости, каждый из которых может быть самостоятельной причиной СН или же усугублять ее течение.

#### 6.2.13. Алгоритм постановки диагноза СН

6.2.13.0.0.1

На рисунке 1 представлен диагностический алгоритм при СН. У больных с подозрением на СН и с острым началом симптомов рекомендовано как можно более быстрое проведение ЭхоКГ (при кардиогенном шоке или значительных гемодинамических нарушениях – в экстренном порядке). При постепенном начале симптомов обследование начинают с ЭКГ и теста на натрийуретические гормоны, по результатам которых определяют, нуждается ли



Обратите внимание на использование альтернативных подходов: в первую очередь выполняется ЭхоКГ (синие стрелки) или тест на мозговые натрийуретические гормоны (красные стрелки).

<sup>1</sup> – выбраны точки разделения, используемые для исключения сердечной недостаточности, что позволяет свести к минимуму вероятность ложноотрицательных результатов и тем самым избежать ненужных ЭхоКГ исследований.

<sup>2</sup> – при остром начале симптомов повышение содержания натрийуретических гормонов, помимо сердечной недостаточности, может быть связано с острым коронарным синдромом, над- и желудочковыми аритмиями, тромбоэмболией легочной артерии, выраженной хронической обструктивной болезнью легких, протекающей с повышением давления в правом предсердии, почечной недостаточностью, сепсисом. При постепенном начале симптомов повышение содержания натрийуретических гормонов может быть связано с пожилым возрастом (>75 лет), наджелудочковыми аритмиями, гипертрофией ЛЖ, хронической обструктивной болезнью легких и хронической почечной недостаточностью.

<sup>3</sup> – на фоне лечения содержание натрийуретических гормонов может снизиться; кроме того, у больных с СН-СФВ может отсутствовать значимое повышение содержания этих гормонов.

<sup>4</sup> – см. таблицу 2.

**Рисунок 1.** Диагностический алгоритм при подозрении на сердечную недостаточность

больной в проведении ЭхоКГ или нет. Эхокардиография показана при обнаружении патологических изменений на ЭКГ или если содержание натрийуретических гормонов превышает пороговые значения. У больных с постепенным началом симптомов следует ориентироваться на более низкие значения натрийуретических гормонов, нежели у больных с острым началом, что позволяет минимизировать риск ложноотрицательного результата [93–99]. Больные с высокой претестовой вероятностью СН (например, с ранее перенесенным ИМ) могут быть сразу направлены на ЭхоКГ, минуя этап ЭКГ и теста на натрийуретические гормоны.

## 7. Оценка прогноза

7.0.0.0.0.1

При СН многие клинические и инструментальные показатели имеют прогностическое значение

(таблица 11). Большинство из этих показателей просты, и их можно определить очень быстро (такие как пол, возраст, причина СН, ФК, определение ФВ ЛЖ, наличие сопутствующих заболеваний, определение уровня натрийуретических гормонов) [93–99]. Оценка прогноза имеет первостепенное значение при решении вопроса об имплантации внутрисердечных устройств и проведения оперативного лечения, а также при выборе тактики ведения больного с терминальной СН.

## 8. Лечение и профилактика ХСН

8.0.0.0.0.1

Можно сформулировать 6 очевидных задач при лечении ХСН:

А) предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН);

- В) устранение симптомов ХСН (для стадий IIА–III),
- С) замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов–мишеней (мозг, почки, сосуды) (для стадий I–III);
- Д) улучшение качества жизни (для стадий IIА–III);
- Е) уменьшение количества госпитализаций (и расходов) (для стадий I–III);
- Ф) улучшение прогноза (для стадий I–III).

8.0.0.0.0.2

При постановке диагноза бессимптомной дисфункции ЛЖ (I стадия ХСН) главной целью является недопущение развития клинически выраженных симптомов декомпенсации.

8.0.0.0.0.3

Конечно, когда мы имеем дело с симптомной ХСН, главная задача на начальном этапе лечения – избавить больного от тягостных симптомов (одышки, удушья, отеков): дать возможность просто лежать, спать, отдыхать. Однако если ограничиться лишь этой начальной целью, например, применить эффективные диуретики в виде курса терапии, то у такого пациента уже через несколько дней (недель) вновь проявятся признаки тяжелой декомпенсации, требующие интенсивной терапии.

8.0.0.0.0.4

Поэтому важнейшее значение приобретает замедление прогрессирования ХСН, связанное с защитой органов–мишеней, прежде всего сердца, от прогрессирующих патологических изменений (ремоделирования). А поскольку ХСН – это системный процесс, при котором происходит ремоделирование не только сердца, но и почек, сосудов, мышц и т.д., мы говорим именно о системной защите органов–мишеней.

8.0.0.0.0.5

Сегодня Европейское общество кардиологов ориентирует каждого врача, лечащего ХСН, ответить на вопрос о назначении того или иного вида терапии: «Зачем я это делаю?» Предполагается, что ответ должен содержаться во второй и третьей из поставленных целей – либо добиваясь устранения симптомов болезни, либо достигая замедления прогрессирования болезни. Если врач не способен отнести назначаемое лечение ни к одной из этих категорий, возникает вопрос о целесообразности такого вида терапии ХСН.

8.0.0.0.0.6

Естественно, что применяемое лечение, кроме объективной эффективности, должно хорошо субъективно переноситься больными, улучшать или, по крайней мере, не ухудшать качество их жизни. Этот аспект определяет и приверженность пациентов с ХСН к проводимым процедурам, без которой невозможно рассчитывать на успешную борьбу с синдромом декомпенсации.

8.0.0.0.0.7

Уменьшение числа госпитализаций имеет двойной смысл. Во-первых, это свидетельствует о стабильном течении заболеваний и отсутствии экстренных декомпенсаций, требующих повторных обращений к врачу. С другой стороны, госпитализации вносят основной вклад в структуру затрат на лечение ХСН. По результатам российской программы ФАСОН (2001), подтвердились данные Института здоровья США о том, что лечение ХСН – это крайне дорогостоящее дело. В России (данные по 30 городам, участвовавшим в программе ФАСОН) затраты на типичного больного ХСН в 2001 году составляли 45 рублей/сут [100]. При примерной распространенности ХСН в России, равной 7% (исследование ЭПОХА–ХСН, госпитальный этап, 2006 г.), речь идет о более чем 7 млн. человек и затратах в 118 млрд. руб./год. Причем в России почти 62,5% этой суммы приходится на оплату именно госпитального лечения. В США сообщается о затратах до 38 млрд. долл./год [101].

8.0.0.0.0.8

Наконец, последняя и, может быть, самая важная, хотя одновременно и самая трудная задача при лечении ХСН – это продление жизни пациентов, поскольку, как следует из предыдущего раздела рекомендаций, декомпенсация сердца является болезнью с крайне плохим прогнозом, и средняя продолжительность жизни больных не превышает 5 лет [102].

8.0.0.0.0.9

Парфразируя рекомендации Европейского общества кардиологов, можно сказать: любой применяемый вид лечения ХСН должен помочь достижению, по крайней мере, двух любых из 6 основных целей борьбы с болезнью [1].

8.0.0.0.0.10

Существует шесть путей достижения поставленных целей при лечении декомпенсации:

- А) диета,
- В) режим физической активности,
- С) психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных ХСН,
- Д) медикаментозная терапия,
- Е) электрофизиологические методы терапии,
- Ф) хирургические, механические методы лечения.

8.0.0.0.0.11

Как видим, медикаментозное лечение представляет собой хотя и очень важную составляющую, но находящуюся в этом списке на четвертой позиции. Игнорирование немедикаментозных методов борьбы с ХСН затрудняет достижение конечного успеха и снижает эффективность лечебных (медикаментозных) воздействий.

8.0.0.0.0.12

Для оценки степени доказанности каждого из предлагаемых методов лечения Европейским обществом кар-



диалогов предложена трехбалльная шкала. Применение предлагаемого метода абсолютно доказано, по меньшей мере, в двух независимых крупных контролируемых исследованиях – это степень доказанности А.

8.0.0.0.0.13

Если эффективность предлагаемого лечения уже получила подтверждение в одном крупном исследовании или если результаты исследований противоречивы, то есть требуются дополнительные исследования – степень доказанности снижается и обозначается как В.

8.0.0.0.0.14

Когда рекомендации по лечению базируются на результатах отдельных, пусть и положительных, исследований и приближаются к эмпирике, т.е. строго полагаться на них трудно, это самая низкая степень доказанности – С.

8.0.0.0.0.15

Кроме того, выделяются классы рекомендаций: I – лечение показано всем; IIА – лечение, скорее, показано; IIВ – лечение, скорее, противопоказано; III – лечение строго противопоказано.

8.0.0.0.0.16

Учитывая, что ХСН является одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума (или непрерывного развития ССЗ), а также осложнением большинства болезней сердца, успешное лечение этих заболеваний можно рассматривать, как профилактику развития декомпенсации сердечной деятельности. По классификации ХСН (или, вернее, классификации континуума), предложенной АКК/ААС (2005), выделены четыре стадии, первая из которых (стадия А) относится к той ситуации, когда еще не имеется дисфункции сердца и, тем более, не наступило развитие самой клинически выраженной декомпенсации сердечной деятельности. Поэтому, признавая важность профилактики и лечения основных ФР ХСН, как предтечи развития декомпенсации сердечной деятельности, необходимо констатировать, что эти аспекты остаются за рамками настоящих рекомендаций. Задача данного документа – представить алгоритмы диагностики и лечения собственно ХСН.

8.0.0.0.0.17

Период В (бессимптомная дисфункция ЛЖ) в Американской классификации соответствует I стадии ХСН по классификации ОССН 2002 года, период С (клинически выраженная ХСН) соответствует II стадии по классификации ОССН 2002 года, и здесь в Российской классификации выделены периоды IIА и IIВ (начальная и клинически выраженная ХСН). Наконец, стадия D в Американской классификации, относящаяся к финальной стадии ХСН, соответствует III стадии болезни по классификации ОССН 2002 года.

## 9. Профилактика ХСН

9.0.0.0.0.1

Учитывая все большую распространенность ХСН в мире, в том числе и в Российской Федерации, крайнюю тяжесть и злокачественность течения этого синдрома, а также принимая во внимание колоссальные затраты на его лечение, следует обратить особое внимание на проблему профилактики развития ХСН. В отличие от Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца настоящий раздел не призван заменить соответствующие руководства по борьбе с ФР ССЗ. Наша цель – лишь заострить внимание на важности предотвращения поражения сердца и развития симптомов ХСН в случае успешного лечения соответствующих патологических состояний.

9.0.0.0.0.2

Современный взгляд на проблему предполагает наличие возросшей роли комбинации различных факторов, которые способны многократно увеличивать риск развития ИМ и ХСН [103]. Сочетание АГ, ожирения, которое существенно увеличивается, в том числе и в российской популяции, инсулинорезистентности, дислипидемии, нередко определяемое, как метаболический синдром, является основой развития многих ССЗ, включая ХСН. Обратимся к наиболее очевидным фактам, подтверждающим успешное предотвращение ХСН при нивелировании основных ФР.

### 9.1. Артериальная гипертензия

9.1.0.0.0.1

Как известно, повышенное АД является самой частой причиной развития ХСН. Это было продемонстрировано как в США [104], так и в Европе [30]. В России, по результатам эпидемиологических и когортных исследований последних лет, повышенное АД ассоциируется с развитием ХСН не менее чем в 80% случаев, что отражает малую эффективность лечения АГ [12, 105]. Во Фрамингемском исследовании наличие САД более 140 мм рт.ст. ассоциировалось с 4-кратным повышением риска развития ХСН [106]. Соответственно постулатом можно считать тот факт, что успешное лечение АГ – это наиболее эффективная профилактика развития ХСН (класс IIА, уровень доказанности А). Это доказано как для систолической, так и диастолической АГ [107, 108]. Нормализация АД позволяет на 50% снижать риск развития ХСН [109]. В исследовании VALUE снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст. сопровождалось достоверным уменьшением риска развития ХСН на 36%, независимо от характера антигипертензивного лечения [110].

9.1.0.0.0.2

Среди препаратов для лечения АГ, позволяющих эффективно предотвращать развитие ХСН, можно выде-

лить иАПФ, АРА,  $\beta$ -АБ, диуретики и их комбинации, в то время как использование блокаторов кальциевых каналов и  $\alpha$ -АБ выглядит менее предпочтительным [111–113].

9.1.0.0.0.3

Исследования последних лет выявили, что и внутри классов имеются различия в действии разных препаратов. Так, в исследовании PROFESS, АРА телмисартан не продемонстрировал способности снижать риск ХСН [114].

9.1.0.0.0.4

Наиболее ярким обоснованием успешной профилактики ХСН у пациентов с повышенным АД даже в самых старших возрастных группах (свыше 80 лет) можно считать результаты исследования HYVET, в котором лечение тиазидоподобным диуретиком индапамидом и его комбинацией с иАПФ периндоприлом снижало риск развития ХСН на 64% [115].

9.1.0.0.0.5

Особенно важен контроль АД у больных, перенесших острый ИМ, у пациентов с наличием гипертрофии ЛЖ, перенесенным инсультом и другими осложнениями, т. к. это наиболее обоснованный способ предотвращения развития ХСН [108, 116–119]. Более подробно с принципами диагностики и лечения АГ можно ознакомиться в соответствующих рекомендациях РКО [120, 121].

## 9.2. Лечение ИБС

9.2.0.0.0.1

Лечение пациентов с ИБС, которая является вторым по значимости ФР ХСН, также крайне важно в плане профилактики ХСН [15, 105]. В настоящем разделе речь идет о пациентах с ИБС, не имеющих структурных изменений сердца (с нормальной ФВ ЛЖ). Следует подчеркнуть, что отсутствуют данные о профилактике ХСН с помощью трех классов лекарств, наиболее часто применяемых для лечения стенокардии – нитратов,  $\beta$ -АБ и блокаторов медленных кальциевых каналов (класс рекомендаций III, уровень доказанности А). В то же время имеются неопровержимые доказательства предотвращения ХСН при применении различных иАПФ (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Это касается в первую очередь периндоприла, т. к. одной из конечных точек исследования EUROPA являлось предотвращение развития ХСН [122]. Во вторую очередь – рамиприла, поскольку успешная профилактика ХСН в исследовании HOPE не предполагалась заранее [123].

9.2.0.0.0.2

Телмисартан в исследованиях ONTARGET и TRANSCEND, а также ирбесартан в протоколе I-PRESERVE не показали способности к снижению риска ХСН у больных ИБС, в том числе и при ХСН–ССФ [124–126].

9.2.0.0.0.3

После перенесенного острого ИМ в качестве профилактики ремоделирования сердца и развития ХСН можно использовать различные нейrogормональные модуляторы  $\beta$ -АБ [127, 128], иАПФ [129–131], АРА [132] и антагонисты альдостерона [133]. Причем сочетание  $\beta$ -АБ с блокадой ренин-ангиотензиновой системы увеличивает эффект терапии [132, 134].

9.2.0.0.0.4

Сведений о профилактике ХСН при применении аспирина у больных, перенесших ОИМ, и тем более у пациентов с хроническими формами ИБС нет. Напротив, его использование может приводить к росту числа госпитализаций в связи с обострением ХСН (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности В) [135, 136].

9.2.0.0.0.5

Еще одним важнейшим средством профилактики ХСН у больных с различными формами ИБС являются статины, что доказано в исследованиях с симвастатином и правастатином [137–139]. Сегодня статины рекомендуются в качестве профилактики ХСН у пациентов с коронарной болезнью сердца (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности А). О возможности применения статинов в лечении ХСН будет сказано ниже в соответствующем разделе. Более подробно ознакомиться с принципами лечения коронарной болезни сердца можно в соответствующих рекомендациях РКО по лечению ИБС и по лечению дислипидемий [140–142].

## 9.3. Сахарный диабет

9.3.0.0.0.1

Нет сомнений, что наличие СД и даже просто инсулинорезистентность предрасполагают к развитию ХСН, причем в максимальной степени увеличение риска отмечается у женщин [143, 144]. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов [145–147]. Поэтому успешное лечение пациентов с СД и его осложнениями позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН (класс IIА, уровень доказанности А) [117, 148–151]. Необходимо отметить важность контроля уровня гликемии с использованием препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, в частности, метформина (класс IIА, уровень доказанности В) [152].

9.3.0.0.0.2

Мета-анализы последних лет показывают достоверное преимущество метформина в профилактике ХСН у больных СД и в лечении больных с сочетанием ХСН и СД перед другими сахароснижающими средствами [153, 154]. Не было отмечено и достоверного роста случаев лактоацидоза, что привело в США к отмене ограничений по использованию метформина у больных ХСН. Положительные результаты лечения больных с сочета-

нием ХСН и СД метформинном были получены в российском проспективном исследовании РЭМБО [155].

9.3.0.0.0.3

Среди основных средств лечения ХСН преимущество имеют иАПФ и АРА, которые уменьшают риск развития диабета, с одной стороны, и уменьшают шансы на развитие ХСН у больных СД [156]. В то же время применение  $\beta$ -АБ и диуретиков может ухудшать течение СД (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B) [117, 157]. Учитывая, что положительные эффекты  $\beta$ -АБ при СД сохраняются, отказываться от такой терапии у больных, перенесших ОИМ и имеющих симптомы ХСН, нецелесообразно [158]. В данном случае выбор должен быть сделан в пользу бисопролола, не ухудшающего чувствительности тканей к инсулину [159], или карведилола, снижающего инсулинорезистентность [160]. Карведилол имеет достоверное преимущество перед метопрололом по контролю уровня сахара, а также по снижению риска прогрессирования диабета и появления новых случаев диабета у больных с уже развившейся ХСН (класс рекомендаций IIa, степень доказанности B) [161, 162].

#### 9.4. Клапанные пороки сердца

9.4.0.0.0.1

Одна из наиболее обсуждаемых в России проблем в связи с ХСН – определение типа расстройств гемодинамики и вариантов лечения больных с клапанными пороками сердца. Хотя никаких реальных обсуждений тут быть не может. Стенозы клапанов, приводящие к перегрузке давлением, перенапряжению стенок вышележащих отделов сердца и их гипертрофии, требуют обязательного хирургического лечения, независимо от степени изменения гемодинамики и выраженности симптомов ХСН [163]. Никаких терапевтических (медикаментозных) альтернатив для больных стенозом митрального и аортального клапана нет (класс IIa, уровень доказанности A).

9.4.0.0.0.2

В настоящее время основной причиной стеноза аортального клапана является его кальцинирование, обычно развивающееся с возрастом, в связи с чем со старением населения таких пациентов становится больше. У пациентов с критическим стенозом аортального клапана развивается компенсаторная гипертрофия левого желудочка, которая со временем из-за ремоделирования ЛЖ переходит в сердечную недостаточность. Наблюдения за пациентами со стенозом аортального клапана показали, что риск смерти резко повышается при появлении у пациента признаков ХСН и/или синкопальных состояний. Для лечения стеноза аортального клапана широко используется открытая операция на сердце. Но такая операция сопряжена с высоким риском, а у части пациентов ее проведение невозможно в связи с крайне высоким операцион-

ным риском. В связи с этим был разработан метод транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). Для проверки безопасности и эффективности ТИАК было проведено МРКИ PARTNER [164]. Исследование состояло из двух частей: PARTNER B – сравнение ТИАК и медикаментозной терапии у пациентов, которым отказали в операции, и PARTNER A, в котором сравнивалась эффективность и безопасность ТИАК в сравнении с открытой операцией на сердце. По данным первого года наблюдения, в PARTNER B риск общей смерти в группе ТИАК был на 20% ниже, чем в группе медикаментозной терапии. По данным первого года наблюдения за пациентами в исследовании PARTNER A, риск смерти был одинаков в двух группах пациентов, но риск инсульта и ТНМК был выше в группе ТИАК [165]. Между тем, по данным 3-летнего наблюдения, было показано, что количество инсультов и смертей в группах ТИАК и открытой операции на сердце достоверно не отличалось [166].

9.4.0.0.0.3

Таким образом, показание к воздействию на аортальном клапане при его стенозе сводятся к следующему:

- A) Хирургическая замена аортального клапана должна быть рассмотрена у пациентов с критическим стенозом аортального клапана и возможностью проведения операции (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).
- B) Проведение ТИАК должно быть рассмотрено у пациентов с критическим стенозом аортального клапана при невозможности проведения открытой операции из-за высокого риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).
- C) Проведение ТИАК может быть рассмотрено у пациентов с критическим стенозом аортального клапана при высоком риске проведения открытой операции на сердце (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

9.4.0.0.0.4

При недостаточности клапанов оперативное лечение также является средством выбора, даже при относительной недостаточности митрального клапана (МК) у больных с дилатационной кардиомиопатией [163, 167]. Хотя в случаях аортальной и митральной недостаточности терапия артериальными вазодилататорами (гидралазин, нифедипин) может уменьшать степень регургитации и структурных изменений камер сердца на предоперационном этапе лечения (уровень доказанности B) [168–171].

9.4.0.0.0.5

В последнее время для коррекции митральной регургитации у пациентов с выраженной симптоматической митральной регургитацией (MR  $\geq 3+$ ), у которых риск кардиохирургических вмешательств



на открытом сердце оценен как слишком высокий, применяется эндоваскулярная методика MitraClip® Clip Delivery System. В исследовании EVEREST II [172], сравнивавшем хирургический метод коррекции недостаточности МК у больных с выраженной симптоматической митральной регургитацией и эндоваскулярное вмешательство с помощью MitraClip® Clip Delivery System, было показано, что несмотря на менее выраженный уровень коррекции митральной регургитации, эффект в отношении процессов ремоделирования ЛЖ был сравним с группой хирургического лечения; количество осложнений при использовании MitraClip® Clip Delivery System было ниже, чем при оперативных вмешательствах.

9.4.0.0.0.6

Следует отметить, что коррекция митральной регургитации при относительной недостаточности МК нередко успешно происходит на фоне ресинхронизирующей терапии.

9.4.0.0.0.7

Что касается относительной недостаточности трикуспидального клапана (ТК), то ее хирургическое лечение возможно только в ходе оперативного вмешательства по поводу органической недостаточности МК. При систолической ХСН пластику ТК не проводят, а медикаментозное лечение в таких случаях основано на комбинированной терапии диуретиками. Пациент с систолической ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ менее 30%, имеющий выраженную регургитацию на МК и ТК, являясь кандидатом на трансплантацию сердца.

## 9.5. Другие ФР

9.5.0.0.0.1

Специальных исследований по профилактике ХСН с помощью ограничения курения и приема алкоголя или снижения массы тела не проводилось, поэтому уровень доказанности этих мероприятий не превышает степени доказанности С. В то же время имеются сведения о прямой зависимости ожирения и развития ХСН [173]. Это позволяет рекомендовать снижение ИМТ ниже 30 кг/м<sup>2</sup> всем пациентам с риском декомпенсации сердечной деятельности. Причем в России эта проблема приобретает особое значение, т. к. число больных с ожирением возрастает параллельно увеличению ФК ХСН [174].

9.5.0.0.0.2

Еще более опасной выглядит связь приема алкоголя с развитием ХСН, в особенности ишемической этиологии [175, 176]. Поэтому больным с риском развития ХСН необходимо рекомендовать строгий отказ от приема алкоголя, что особенно важно в реальных российских условиях [174].

9.5.0.0.0.3

Также не вызывает никаких сомнений рекомендация по отказу от курения в качестве профилактики развития ХСН у пациентов с множественными ФР, хотя специальных исследований относительно связи отказа от курения и развития ХСН не проводилось.

## 10. Немедикаментозное лечение ХСН

10.0.0.0.0.1

Для всех немедикаментозных методов лечения больных ХСН уровень доказанности является низким и опирается на результаты отдельных, хотя и довольно многочисленных контролируемых исследований (уровень С).

10.1.0.0.0.1

На сегодняшний день рекомендации по диете больных ХСН носят весьма конкретный характер.

### 10.1.1. Ограничение потребления соли

10.1.1.0.0.1

При ХСН рекомендуется ограничение приема поваренной соли, причем тем большее, чем выраженнее симптомы болезни и застойные явления:

- А) I ФК – не употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl);
- В) II ФК – плюс не досаливать пищу (до 1,5 г NaCl);
- С) III ФК – плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли (<1,0 г NaCl).
- Д) Необходимо помнить, что диета со значимым ограничением натрия (1,8 г/день – 4,5 г соли), особенно на фоне агрессивной диуретической терапии, может даже достоверно увеличивать риск общей смерти и повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН [177]. Так что во всем нужна мера.

### 10.1.2. Ограничение потребления жидкости

10.1.2.0.0.1

Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем в/в введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сутки (минимум приема жидкости – 1,5 л/сут).

### 10.1.3. Контроль массы тела

10.1.3.0.0.1

Пища должна быть калорийной, легко усваиваться, с достаточным содержанием витаминов, белка.

10.1.3.0.0.2

Прирост веса >2 кг за 1–3 дня, скорее всего, свидетельствует о задержке жидкости в организме и риске развития декомпенсации!



10.1.3.0.0.3

Сегодня контроль массы тела пациентов с ХСН или контроль трофологического статуса приобретает важнейшее значение.

10.1.3.0.0.4

Трофологический статус – понятие, характеризующее состояние здоровья и физического развития организма, связанное с питанием.

10.1.3.0.0.5

Необходимо различать следующие патологические состояния пациентов с ХСН: ожирение, избыточный вес, нормальный вес, кахексия. Наличие ожирения или избыточного веса ухудшает прогноз больного ХСН, и во всех случаях ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> требует специальных мер и ограничения калорийности питания.

10.1.3.0.0.6

Патологическая потеря массы тела (явные или субклинические признаки обнаруживаются у 50% больных ХСН). Прогрессивное уменьшение массы тела, обусловленное потерей как жировой ткани, так и мышечной массы называется сердечной кахексией. Клиницист верифицирует патологическую потерю массы тела во всех случаях: документированной непреднамеренной потери массы тела на 5 и более кг или более чем на 7,5% от исходной (вес без отеков, т.е. вес пациента в компенсированном состоянии) массы тела за 6 месяцев [175, 176]; при исходном ИМТ менее 19 кг/м<sup>2</sup>.

10.1.3.0.0.7

Индекс массы тела рассчитывается, как

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

10.1.3.0.0.8

Развитие кахексии, как правило, свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем (в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой), задействованных в прогрессировании декомпенсации и неадекватном росте активности цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли-α) [178–180]. В лечении таких больных необходимым является сочетание медикаментозной коррекции нейрогормональных расстройств (степень доказанности А), блокады цитокинов (степень доказанности С) и нутритивной поддержки (степень доказанности С), (приложение 2) [181–185].

## 10.2. Алкоголь

10.2.0.0.0.1

Алкоголь строго запрещен для больных с алкогольной кардиопатией. У пациентов с ишемическим генезом ХСН употребление до 20 мл этанола в сутки может способствовать улучшению прогноза. Для всех остальных больных ХСН ограничение приема алкоголя имеет вид

обычных рекомендаций, хотя по возможности следует ограничивать применение больших объемов (например, пива) [186, 187].

## 10.3. Режим физической активности

10.3.0.0.0.1

Сегодня очевидно, что покой не показан всем больным ХСН вне зависимости от стадии заболевания. Физическая реабилитация рекомендуется всем пациентам с I–IV ФК ХСН. Единственным требованием можно считать стабильное течение ХСН, когда нет необходимости в экстренном приеме мочегонных и внутривенном введении вазодилататоров и положительных инотропных средств [188].

10.3.0.0.0.2

Физическая реабилитация противопоказана при:

- А) активном миокардите,
- В) стенозе клапанных отверстий,
- С) цианотических врожденных пороках,
- Д) нарушениях ритма высоких градаций,
- Е) приступах стенокардии у пациентов с низкой ФВ ЛЖ.

10.3.0.0.0.3

Основным для выбора режима нагрузок является определение исходной толерантности при помощи теста 6-мин. ходьбы (рис. 2), (приложение 3). Проведение курсов физических тренировок сроком от 3 мес позволяет увеличить толерантность и максимальное потребление кислорода до 33%! При этом доказано восстановление структуры и функции скелетной мускулатуры у больных ХСН. При проведении нагрузок пациенты лучше реагируют на проводимую терапию. Доказано влияние физической реабилитации на прогноз декомпенсированных больных [128, 129]. Учитывая, что положительный эффект физических тренировок исчезает через 3 недели после введения ограничения физических нагрузок – введение физических нагрузок в длительную (пожизненную) программу ведения пациента с ХСН является необходимым стандартом.



**Рисунок 2.** Алгоритм проведения физических нагрузок у больных ХСН

10.3.0.0.0.4

Для пациентов, прошедших менее 150 м, т. е. находящихся в III–IV ФК, а также имеющих выраженный дефицит массы тела, кахексию, общепринятые физические нагрузки не показаны (по крайней мере, на начальном этапе). В этих случаях на первом этапе (период стабилизации состояния) пациент выполняет упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха. Для тренировок используются дыхательные тренажеры с созданием дополнительного сопротивления на вдохе и выдохе (тренажеры Threshold IMT и Threshold PEP, дыхательный тренажер Фролова и др.) [189, 190], (приложение 4).

10.3.0.0.0.5

Доказано, что через 3–4 недели регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм. Увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается качество жизни, замедляется прогрессия кахексии, улучшается течение ХСН, достоверно замедляется прогрессирование заболевания [191, 192].

10.3.0.0.0.6

При стабилизации состояния пациента необходимо повторить тест 6-мин. ходьбы. Дальнейшая тактика зависит от полученных результатов (рис. 3). Если пройденное расстояние менее 200 м, то пациентам рекомендуется продолжить дыхательные упражнения. Если пройденное расстояние более 200 м, то целесообразно рекомендовать физические нагрузки в виде ходьбы. Ухудшение состояния (усиление одышки, тахикардия, прогрессия усталости, снижение общей массы тела) является основанием для перехода на предыдущую ступень либо возврата к дыхательным упражнениям. Полный отказ от физических нагрузок нежелателен и должен рассматриваться,

как крайняя мера. Для пациентов, прошедших за 6 мин. хотя бы 350 м, показаны динамические нагрузки (прежде всего в виде ходьбы) [193].

10.3.0.0.0.7

Метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП) может быть рекомендован, как дополнительный метод лечения пациентов с ХСН II–III ФК в период полной компенсации на оптимальной медикаментозной терапии (класс рекомендаций IIb). По данным исследования РЕЕСН [194] и небольших пилотных работ [195, 196], применение этого метода у больных ХСН увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и улучшает качество жизни.

## 10.4. Режим. Общие рекомендации

### 10.4.1. Вакцинация

10.4.1.0.0.1

Нет доказательств влияния вакцинации на исходы ХСН. Тем не менее использование вакцины против гриппа, пневмонии и гепатита В является целесообразным.

### 10.4.2. Путешествия

10.4.2.0.0.1

Не рекомендуется пребывание в условиях высокогорья, высоких температур, влажности. Желательно проводить отпуск в привычной климатической зоне. При выборе транспорта предпочтение отдается непродолжительным (до 2–2,5 часов) авиационным перелетам. Длительные перелеты чреваты обезвоживанием, усилением отеков нижних конечностей и/или развитием тромбоза глубоких вен голени. При любой форме путешествий противопоказано длительное вынужденное фиксированное положение. Специально рекомендуется вставание, ходьба или легкая гимнастика каждые 30 минут.

10.4.2.0.0.2

Коррекция доз мочегонных при пребывании в необычном для больного, прежде всего жарком и влажном (хуже всего – вместе) климате, носит обязательный, хотя и строго индивидуальный характер.

### 10.4.3. Курение

10.4.3.0.0.1

Строго и абсолютно однозначно не рекомендуется всем пациентам с ХСН.

### 10.4.4. Сексуальная активность

10.4.4.0.0.1

Вопросы сексуальной активности находятся в компетенции врача-сексопатолога. Врач-кардиолог принимает усилия для предотвращения развития декомпенсации ХСН. Как правило, улучшение течения декомпенсации восстанавливает сниженные сексуальные



**Рисунок 3.** Объем физических нагрузок для больных ХСН I–IV ФК

возможности. Ограничения актуальны для больных ХСН IV ФК и носят общий характер:

- А) избегать чрезмерного эмоционального напряжения;
- В) в ряде случаев принимать нитраты сублингвально перед половым актом;
- С) применение виагры не противопоказано (за исключением сочетаний с длительнодействующими нитратами);
- Д) для пациентов с ХСН I–III ФК риск развития декомпенсации ХСН при регулярной половой активности носит весьма умеренный характер.

#### 10.4.5. Распорядок дня

10.4.5.0.0.1

В таблице 14 представлен распорядок дня пациента с СН.

#### 10.5. Психологическая реабилитация и создание школ амбулаторного наблюдения для больных ХСН

10.5.0.0.0.1

Сегодня пациент с ХСН, выписывающийся из клиники или покидающий врача амбулаторной практики после устранения декомпенсации, должен, кроме рекомендаций по оптимальному медикаментозному лечению, иметь возможность контролировать свое состояние и быть под наблюдением специально обученного персонала. Этот своеобразный принцип диспансерного наблюдения имеет различные названия: мультидисциплинарного подхода в ведении больных ХСН или школы для больных с декомпенсацией, или клиник для больных ХСН, или домашнего сестринского контроля за больными с декомпенсацией. Но дело не в названиях, а в том, что задача врачей – обучить больного и его ближайших родственников приемам контроля за течением ХСН, методам самопомощи и дать возможность регулярного контакта со специалистами для своевременной коррекции состояния и недопущения экстренных декомпенсаций.

10.5.0.0.0.2

Эпидемиологические исследования последних лет, включавшие больных ХСН в Западной Европе и США, показали, что несмотря на повсеместное внедрение во врачебную практику самых эффективных средств тера-

пии ХСН смертность больных в течение года в этой популяции остается по-прежнему высокой [197–199].

10.5.0.0.0.3

Среди возможных причин такого несоответствия доказанной высокой эффективности современных препаратов и сохраняющегося в популяции высокого уровня смертности больных ХСН особая роль отводится низкой приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму и отсутствию строгого выполнения врачебных рекомендаций, касающихся диеты и образа жизни.

10.5.0.0.0.4

Целью обучения является помощь пациентам и их родственникам в получении информации о заболевании, приобретении навыков самоконтроля, касающихся диетических рекомендаций, физической активности, строгого соблюдения режима медикаментозной терапии, наблюдения за симптомами СН и обращения за медицинской помощью в случае их усиления [200].

10.5.0.0.0.5

С пациентами проводятся структурированные занятия по следующим темам:

- А) Общая информация о ХСН,
- В) Симптомы ХСН и принципы самоконтроля,
- С) Диета при ХСН,
- Д) Медикаментозная терапия ХСН,
- Е) Физические нагрузки при ХСН.

10.5.0.0.0.6

Пациенты должны получать обучающие материалы по самоконтролю (брошюра «Жизнь с СН», «Дневник самоконтроля пациента с СН»). Обучающие материалы должны содержать сведения о диете, контроле веса, физической активности, правильном приеме препаратов и т. д. Целесообразно с пациентами группы осуществлять регулярные телефонные контакты: первый месяц после выписки из стационара – еженедельно; еще 2 месяца – 1 раз в 2 недели; далее – 1 раз в месяц. Во время телефонных контактов врач должен проводить контроль самочувствия пациента, отвечать на вопросы, при необходимости приглашать на дополнительный визит или решать вопрос о госпитализации пациента.

10.5.0.0.0.7

Первым крупным российским многоцентровым исследованием эффективности использования обучения и мониторинга пациентов с ХСН стало исследование ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных СН), организованное ОССН. В группе вмешательства статистически достоверно увеличилась дистанция в ходе проведения 6-мин. теста, также отмечено улучшение качества жизни и снижение ЧСС в покое. Главным итогом программы ШАНС явилось достоверное уменьшение количества повторных госпитализаций из-за деком-

**Таблица 14. Распорядок дня пациента с СН**

Показатели	ФК		
	I–II	III	IV
Дневная полноценная активность (часы)	10–12	6–8	1–2
Дневная сниженная активность (часы)	3–4	6–8	Более 8
Дневной сон (часы)	–	1–2	Более 2
Ночной сон (часы)	7–8	8	Более 8
Обязательная продолжительность динамической физической нагрузки	45 минут	30 минут	10–15 минут

пенсации и снижение смертности больных с 13 до 8,3% ( $p=0,044$ ). Это позволяет рекомендовать внедрение методики мультidisциплинарного воздействия на больных ХСН в широкую медицинскую практику. Такой подход позволяет существенно снизить число повторных госпитализаций, затраты на лечение, а по данным некоторых авторов, даже снизить смертность больных ХСН. Однако последнее утверждение имеет низкую степень доказанности (степень доказанности В).

## 10.6. Медико-социальная работа

10.6.0.0.0.1

Медико-социальная работа в комплексном ведении больного ХСН должна включать мероприятия социально-медицинского, психолого-педагогического и социально-правового характера.

10.6.0.0.0.2

Эти мероприятия выполняет квалифицированный социальный работник, участвующий в оказании медико-социальной помощи больному. Такому специалисту целесообразно:

- А) провести комплексную оценку социального статуса больного, а также оценку качества его жизни совместно с другими специалистами;
- В) формировать у больного здоровый образ жизни с учетом состояния его здоровья;
- С) обеспечить выбор режима физических нагрузок и организовать физическую активность пациента;
- Д) вести психологическое консультирование и психокоррекционную работу;
- Е) организовать совместно с другими специалистами работу школы для больных ХСН;
- Ф) участвовать в медико-социальной экспертизе больного, разработке, реализации и оценке результатов индивидуальной программы реабилитации;
- Г) провести социально-правовое консультирование по вопросам прав больного на получение медико-социальной помощи, включая выплату пенсий, пособий и льгот на получение различных видов помощи;
- Н) организовать социальное обслуживание больного на дому;
- И) организовать трудовое обучение и обеспечить трудовую занятость, адекватную состоянию здоровья больного;
- Ж) вести риадаптацию пациента в семье и обществе;
- К) способствовать больному в реализации его прав, представлять интересы больного в органах государственной власти и судебных органах.

10.6.0.0.0.3

Социальному работнику необходимо обеспечить взаимодействие больного с членами семьи и ближайшим окружением. Рекомендуется провести социальную экс-

пертизу семьи с целью выявления проблем социально-медицинского характера, разрешить возникшие проблемные ситуации и содействовать устранению ФР с мобилизацией личностных резервов пациента.

10.6.0.0.0.4

Необходимо оказать психологическую поддержку и провести психологическое консультирование членов семьи и ближайшего окружения больного в разрешении микросоциальных проблем, содействовать сохранению семейных связей и переориентации семейных ролей в связи с болезнью члена семьи.

10.6.0.0.0.5

Социальный работник должен обеспечить членам семьи и ближайшему окружению доступность необходимой медико-социальной информации, информации о льготах и видах социальной защиты. Рекомендуется оказать помощь семье в организации адекватной состоянию здоровья больного реабилитационной социально-бытовой среды, способствующей его автономному существованию. В том числе при необходимости для улучшения материального положения семьи создать условия для надомного труда члену семьи, осуществляющему уход за больным.

10.6.0.0.0.6

Необходимо обеспечить санитарно-гигиеническое просвещение с целью формирования установок на здоровый образ жизни с учетом наличия больного в семье, содействовать в организации семейного досуга и отдыха путем предоставления возможности временного устройства больного в стационарное учреждение социального обслуживания.

10.6.0.0.0.7

Социальный работник должен помогать членам семьи больного в выработке адекватных стереотипов поведения в трудных жизненных ситуациях.

## 11. Медикаментозное лечение ХСН. Общие принципы

11.0.0.0.0.1.

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН, в частности, в первом десятилетии XXI века строятся на основе медицины доказательств. Иными словами, только препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. Точно так же все рекомендации по дозам лекарственных средств и кратности их приема даются на основании контролируемых исследований, доказавших эффективность того или иного метода терапии. Лишь при отсутствии подобных исследований в расчет прини-



маются результаты фармакокинетических исследований. На основании имеющихся в настоящее время сведений и формируются современные принципы медикаментозной терапии ХСН.

11.0.0.0.0.2.

Учитывая, что для пациентов с ХСН и низкой (<40 %, иногда учитывается величина <35%) ФВ ЛЖ имеется множество доказательств эффективности медикаментозных и инструментальных методов лечения (данные МРКИ), именно этой группе больных будет посвящен первый раздел медикаментозного лечения.

11.0.0.0.0.3.

Для пациентов с ХСН и нормальной (сохранной) систолической функцией сердца (ФВ ЛЖ >40 %) имеется минимальное количество доказательных данных, что делает объективизацию подробных рекомендаций по лечению затруднительным. Простой «перенос» рекомендаций по лечению больных преимущественно с систолической дисфункцией ЛЖ на группу больных ХСН с сохранной ФВ (преимущественно диастолической ХСН) выглядит сомнительным. Но и отказ от лечения таких пациентов из-за того, что не всегда имеются убедительные данные МРКИ, не может быть обоснованным. Поэтому во втором разделе будет отдельный анализ современных возможностей лечения больных ХСН с сохранной систолической функцией сердца (СН–ССФ).

## 11.1. Основные препараты для медикаментозного лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца (ФВ ЛЖ <40%)

11.1.0.0.0.1.

Все лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности (рис. 4).

11.1.0.0.0.2.

Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с выделением двух подгрупп:

- А) препараты, применяемые у всех больных,
- В) препараты, применяемые в особых клинических ситуациях;

### 11.1.1. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые у всех больных (таблица 15)

#### 11.1.1.1. Ингибиторы АПФ

11.1.1.1.0.1

Этот класс лекарств, безусловно, относится к первой линии в лечении ХСН. Впервые в 1995 году в классическом мета-анализе, включавшем более 7100 больных, была продемонстрирована способность иАПФ к снижению риска смерти больных ХСН на 23% [201]. Эффект отмечается уже в первые 90 дней лечения (снижение



Рисунок 4. Препараты для лечения ХСН с ФВ ЛЖ <40 (35%)

**Таблица 15. Фармакологическое лечение больных ХСН с ФВ <40% (лекарства, доказавшие способность к снижению риска смерти и госпитализаций именно при ХСН и применяющиеся у всех больных)**

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
иАПФ	Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния; при II–IV ФК вместе с β-АБ и АМКР	I	A
АРА	Применяются у больных ХСН I–IV ФК для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН <b>при непереносимости иАПФ</b>	IIA	A
β-АБ	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти и повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) и АМКР	I	A
Ивабрадин	Применяется у больных ХСН II–IV и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН с <b>синусовым ритмом, ЧСС &gt;70 уд./мин при непереносимости β-АБ</b>	IIA	C
АМКР	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (АРА) и β-АБ	I	A

риска смерти 44%). Эти результаты неоднократно подтверждены во множестве исследований и анализов, показавших, что положительные эффекты иАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести ХСН (I–IV ФК). По этим позициям класс рекомендаций I, уровень доказанности A.

#### 11.1.1.1.0.2

Следует отметить, что эффективность использования иАПФ может несколько снижаться при ишемической этиологии ХСН [18, 201, 202] и у женщин [201, 202], а также ослабляться одновременным применением НПВП (в меньшей степени – малыми дозами аспирина) [203]. Эти данные получены в основном по результатам ретроспективных мета-анализов и имеют уровень доказанности C, но игнорировать их полностью не следует.

#### 11.1.1.1.0.3

В частности, обращает на себя внимание меньшая эффективность иАПФ у женщин, однако до проведения специальных проспективных исследований этот вопрос остается пока открытым [204, 205]. При наличии клинических признаков ХСН ингибиторы АПФ достоверно снижают риск смерти и госпитализаций у женщин, но этот эффект менее выражен, чем у мужчин (мета-анализ исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE [204]). Кроме того, учитывая, что иАПФ крайне редко используются в качестве монотерапии (лишь у больных ХСН I ФК), клиническая значимость этих данных ограничена.

#### 11.1.1.1.0.4

Эффекты иАПФ могут ослабляться одновременным применением НПВП за счет конкурентной блокады синтеза простагландина, стимулируемого кининовой системой [206, 207]. Поэтому нужно избегать назначения НПВП больным ХСН, находящимся на приеме иАПФ, особенно при перегрузке жидкостью (в период декомпенсации). В меньшей степени этими свойствами обладают малые дозы аспирина, хотя и в этом случае описаны негативные взаимодействия аспирина с иАПФ [208]. Это

также может быть связано с блокадой синтеза вазодилатирующих простагландинов в результате блокады фермента циклооксигеназы [209]. Негативное взаимодействие аспирина и иАПФ при ХСН отмечено и в ретроспективных анализах крупных плацебо-контролируемых исследований [210, 211], и в специально спланированных проспективных протоколах [207, 208]. При этом очевидно, что антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрел) не ослабляют эффектов иАПФ в той же степени, что и аспирин [212, 213]. Этот сложный вопрос неоднократно подробно обсуждался на конференциях ОССН [209, 214, 215]. Однако по данным двух мета-анализов, не выявлено существенного достоверного снижения эффектов иАПФ при одновременном применении малых (до 325 мг/сут) доз аспирина [216, 217]. Поэтому совместное применение иАПФ и малых доз аспирина при ХСН возможно. Однако доказательств эффективности аспирина при длительном лечении ХСН не имеется [218], и назначение аспирина может быть чревато увеличением количества декомпенсаций в результате обострения ХСН [135, 136].

#### 11.1.1.1.0.5

Неправильно лечить иАПФ (впрочем, как и другими лекарственными средствами) больных ХСН на почве пороков сердца с преобладающими стенозами клапанных отверстий. Такие пороки должны корректироваться хирургическим путем. Однако для достижения компенсации до хирургической коррекции подобные больные должны лечиться в соответствии с общими принципами, хотя дозы всех препаратов, влияющих на пред- и посленагрузку (включая иАПФ), должны титроваться крайне медленно при тщательном контроле за состоянием и уровнем АД.

#### 11.1.1.1.0.6

Основные позиции по применению иАПФ в лечении ХСН:

- А) иАПФ показаны всем больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ;
- В) иАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни (КЖ), замедляют прогрессирование

болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т. е. позволяют решить все шесть задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН;

- С) эти препараты эффективны от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- Д) чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- Е) неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

11.1.1.1.0.7

В России зарегистрировано 11 иАПФ, имеющих в качестве показания ХСН: беназеприл, зофеноприл, каптоприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый класс-эффект при использовании иАПФ в лечении ХСН с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказанности их эффективности при лечении ХСН весьма различна. Ниже приведены данные, характеризующие иАПФ с максимальной степенью доказанности по лечению и профилактике именно ХСН с указанием контролируемых исследований, подтвердивших эту эффективность (таблица 16) [118, 122, 130, 132, 139, 219–236].

11.1.1.1.0.8

Как видим, максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» иАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл (уровень рекомендации I, степень доказанности А). Именно этим препаратам правильно отдавать предпочтение в терапии ХСН.

11.1.1.1.0.9

Также доказана лечебная эффективность и возможность профилактики ХСН при применении фозиноприла, периндоприла и лизиноприла (уровень рекомендаций I, степень доказанности В). Причем способность

периндоприла достоверно уменьшать количество госпитализаций была доказана в группе пожилых больных с сохранной систолической функцией ЛЖ [234]. Это единственное проспективное исследование, показавшее перспективность иАПФ (периндоприла) в лечении больных с СН–СФ.

11.1.1.1.0.10

В двух контролируемых протоколах продемонстрирована способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций как в присутствии, так и в отсутствие параллельного применения сердечных гликозидов [233, 234]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с эналаприлом продемонстрировано даже преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности в предотвращении осложнений [235].

11.1.1.1.0.11

Один из первых иАПФ лизиноприл также изучался в качестве средства профилактики и лечения ХСН, хотя полученные данные менее убедительны, чем результаты исследований с каптоприлом и эналаприлом. Так, в исследовании GISSI-III у больных, перенесших ОИМ, продолжительность лечения лизиноприлом составила лишь 6 недель [130], а исследование ATLAS у больных ХСН не было плацебо-контролируемым и ставило задачей сравнение эффективности разных доз иАПФ [235]. Хотя по влиянию на толерантность к нагрузкам и величину ФВ лизиноприл не уступал каптоприлу [236].

11.1.1.1.0.12

Учитывая, что лизиноприл не метаболизирует в печени и выводится на 100% почками в неизменном виде, его применение должно быть ограничено при тяжелой ХСН, когда большинство больных имеют ухудшение функции почек [237, 238]. В этих случаях выгоднее использовать фозиноприл и спираприл, имеющих два пути выведения из организма. Кроме этого, исследование ALLHAT продемонстрировало, что лизиноприл достоверно уступает диуретикам в предотвращении развития ХСН [113].

**Таблица 16.** Ингибиторы АПФ, доказавшие способность предотвращать развитие ХСН и/или успешно лечить больных ХСН\*

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК Начальная ХСН	II ФК Клинически выраженная ХСН	III–IV ФК Тяжелая ХСН
Эналаприл	–	SOLVD prev [216]	SOLVD treat [217], V-HeFT II [218], RESOLVD [219]	CONSENSUS [220]
Каптоприл	SAVE [141], VALIANT [134], OPTIMAAL [221]	Munich MHF [222, 223]	Captopril–Degoxin [224], ELITE-II [225]	–
Фозиноприл	FAMIS [227]	–	FEST [228], Fosinopril–Enalapril [230]	–
Периндоприл	PROGRESS [119], EUROPA [123]	–	–	–
Лизиноприл	GISSI-3 [132]	–	ATLAS [232] LISINOPRIL–CAPTOPRIL [233]	–

\* – не считая коротких исследований по подбору доз и оценке гемодинамики

11.1.1.0.13

Таким образом, только 5 иАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл) могут быть в первую очередь рекомендованы для профилактики и лечения ХСН, хотя это не исключает возможности применения и других представителей этого класса.

11.1.1.0.14

Для профилактики ХСН у больных, перенесших ОИМ, могут применяться каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и зофеноприл (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Эти результаты были получены в классических исследованиях SAVE [139], AIRE [239], TRACE [240], SMILE [241] и FAMIS [230], продемонстрировавших способность разных иАПФ снижать риск обострения ХСН и смертности у пациентов с ОКС.

11.1.1.0.15

Периндоприл в исследовании PRE-AMI продемонстрировал способность достоверно блокировать процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что является основным механизмом в предотвращении развития ХСН [242].

11.1.1.0.16

Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) возможно использование трех иАПФ – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла [122]. Рамиприл продемонстрировал способность предотвращать развитие декомпенсации у смешанной группы больных с ИБС, АГ, СД, периферическим атеросклерозом и перенесенным инсультом, что не позволяет дифференцировать его эффект у каждой из этих подгрупп пациентов [123]. В исследовании REACE применение трандолаприла у больных ИБС с сохранной систолической функцией сердца не снижало достоверно риск наступления смерти, развития нового ОИМ или реваскуляризации, но сопровождалось достоверным снижением развития новой ХСН [243]. Периндоприл в исследовании EUROPA достоверно уменьшал риск развития ХСН на 39%, превосходя по этому показателю трандолаприл (–25%) и рамиприл (–23%) [123, 243, 244]. Кроме того, у пациентов с инсультами в анамнезе (половина с АГ) применение периндоприла и его комбинации с индапамидом сопровождалось достоверным снижением риска развития ХСН на 26% [119].

11.1.1.0.17

Кроме иАПФ с полностью доказанной эффективностью в крупных международных многоцентровых исследованиях, о которых говорилось выше, необходимо упомянуть хинаприл и спираприл, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении ХСН на меньшем

числе пациентов [245–249]. Клиническая эффективность хинаприла и спираприла в лечении ХСН подтверждена и в многоцентровых российских программах РКО и ОССН (САДКО–ХСН и КВАНК).

11.1.1.0.18

Следует напомнить, что максимальная информация по лечению ХСН иАПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II и CONSENSUS) у пациентов со всеми стадиями декомпенсации.

11.1.1.0.19

Побочные эффекты (требующие остановки лечения) осложняют применение иАПФ достаточно редко.

11.1.1.0.20

Повышение уровня креатинина возможно у 5–15% больных ХСН и связано с основным механизмом действия иАПФ – блокадой влияния АП на уровень почечной фильтрации. При этом может развиваться функциональная почечная недостаточность, что особенно опасно у больных с исходной гипонатриемией [250, 251]. Однако при медленном титровании доз иАПФ стойкая высокая азотемия (повышение уровня креатинина более чем в 2 раза выше нормы) и усугубление почечной недостаточности встречается у 1–2% декомпенсированных больных.

11.1.1.0.21

Сегодня гораздо более точным методом оценки функционального состояния почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемая по формулам MDRD или Cockcroft–Gault. При СКФ менее 60 мл/мин дозу иАПФ следует уменьшить наполовину, а при СКФ <30 мл/мин на  $\frac{3}{4}$ . В этих случаях показано применение иАПФ, имеющих два пути выведения из организма (почки/печень): фозиноприла (50/50) и спираприла (50/50), рамиприла (70/30) и трандолаприла (30/70) (класс рекомендаций IIA, степень доказанности B). Дозы этих препаратов нужно корректировать лишь при снижении СКФ менее 30 мл/мин. Следует избегать назначения лизиноприла, который выводится почками в неизменном виде, что чревато опасным повышением концентрации препарата (класс рекомендаций IIA, степень доказанности A).

11.1.1.0.22

Сухой кашель. Типичный побочный эффект всех иАПФ (2–3% леченных иАПФ больных), связанный с блокадой деградации брадикинина и минимально выраженный у фозиноприла (степень доказанности B) [252]. При развитии упорного кашля иАПФ должны быть заменены на АРА, которым не свойственно развитие этого осложнения.

11.1.1.0.23

Симптомная гипотония объясняется основными механизмами действия иАПФ, однако может затруднять



начало терапии иАПФ. В небольшом количестве случаев (3–4%) это может потребовать прекращения терапии иАПФ. Имеются сведения, что в наименьшей степени гипотония первой дозы развивается на фоне применения периндоприла (класс IIA, степень доказанности B) [253, 254]. Следует помнить, что при развитии гипотонии на фоне лечения иАПФ дозу нужно уменьшить, а при остановке лечения сделать все возможное для как можно более быстрого возврата к терапии иАПФ.

11.1.1.1.0.24

Непереносимость иАПФ. Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность. Непереносимость в связи с развитием ангионевротического отека при применении рекомендованных доз иАПФ в терапевтических дозах не превышает 0,4%.

11.1.1.1.0.25

В случаях непереносимости иАПФ могут быть заменены АРА, хотя при развитии почечной недостаточности и повышении уровня креатинина, скорее всего, и назначение АРА не принесет желаемого результата.

11.1.1.1.0.26

Практические вопросы применения иАПФ при ХСН (дозы, тактика лечения, меры предосторожности).

11.1.1.1.0.27

Назначение всех иАПФ начинается с маленьких доз, при их постепенном (не чаще одного раза в 2–3 дня, а при системной гипотонии еще реже – не чаще одного раза в неделю) титровании до оптимальных (средних терапевтических) доз.

11.1.1.1.0.28

При отсутствии клинических противопоказаний (и снижения АД) необходимо пытаться увеличивать дозу до рекомендованной (терапевтической) (таблица 17). Однако следует помнить, что при попытке достижения максимальных доз иАПФ дополнительное снижение числа обострений ХСН (и отсутствие дополнительного

снижения риска смерти) сопровождается ростом числа осложнений (гипотония, гиперкалиемия, увеличение уровня креатинина). В исследовании NETWORK увеличение дозы иАПФ эналаприла в терапевтических пределах (5–20 мг/сут) не сопровождалось улучшением прогноза или снижением числа госпитализаций в связи с обострением ХСН [255]. Исследование ATLAS с лизиноприлом сравнивало эффективность малых (2,5–5 мг/сут) и очень высоких (32,5–35 мг/сут) доз препарата. Это исследование показало, что 7–10-кратное повышение доз лизиноприла не улучшает выживаемость больных ХСН, хотя уменьшает число повторных госпитализаций, одновременно достоверно увеличивая риск побочных реакций (гиперкалиемии, гипотонии) [235].

11.1.1.1.0.29

Следует помнить, что титрование дозы иАПФ – процесс сугубо индивидуальный и у каждого пациента свой оптимум и максимум в эффективных и переносимых дозах лекарств. Тем более, что использование комбинации иАПФ с другими нейрогормональными ингибиторами ( $\beta$ -АБ, АМКР) у подавляющего числа больных ХСН позволяет достигать эффекта с меньшим риском нежелательных явлений, свойственных максимальным дозам лекарств. Однако останавливаться на минимальных дозах иАПФ, если пациент их хорошо переносит и у него нет снижения АД – это ошибка. При этом вы лишаете своего больного дополнительных шансов на уменьшение обострений болезни.

11.1.1.1.0.30

Ингибиторы АПФ можно назначать больным ХСН при уровне САД выше 85 мм рт. ст. При исходно низком САД (85–100 мм рт. ст.) эффективность иАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в два раза (для всех иАПФ).

11.1.1.1.0.31

Риск гипотонии возрастает:

- А) у наиболее тяжелых больных ХСН IV ФК,
- В) при сочетании иАПФ с ПВД (нитраты, БМКК),

**Таблица 17. Дозировки иАПФ для лечения ХСН (в мг × кратность приема)**

Препарат	Стартовая доза	Стартовая доза (при гипотонии)	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Эналаприл	2,5 × 2	1,25 × 2	10 × 2	20 × 2
Каптоприл	6,25 × 3 (2)**	3,125 × 3 (2)	25 × 3 (2)	50 × 3 (2)
Фозиноприл	5 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)	10–20 × 1 (2)	20 × 1 (2)
Периндоприл	2 × 1	1 × 1	4 × 1	8 × 1
Лизиноприл	2,5 × 1	1,25 × 1	10 × 1	20 × 1*
Рамиприл	2,5 × 2	1,25 × 2	5 × 2	5 × 2
Спираприл	3 × 1	1,5 × 1	3 × 1	6 × 1
Трандолаприл	1 × 1	0,5 × 1	2 × 1	4 × 1
Хинаприл	5 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)	10–20 × 1 (2)	40 × 1 (2)
Зофеноприл	7,5 × 1 (2)	3,75 × 1 (2)	15 × 1 (2)	30 × 1 (2)

\* – В исследовании ATLAS лизиноприл назначался в дозах до 35 мг, но дополнительный эффект был минимальным, и такие дозы не могут быть рекомендованы; \*\* – цифры в скобках показывают возможность различной кратности назначения иАПФ при ХСН.

- С) при назначении после обильного диуреза,
- Д) у больных с высокоренинной формой ХСН.

11.1.1.1.0.32

Для избежания гипотензии первой дозы иАПФ следует назначать не менее чем через 24 часа после обильного диуреза, предварительно отменив вазодилатирующие средства.

11.1.1.1.0.33

В таблице 17 показаны дозы иАПФ, применяющихся в лечении и профилактике ХСН в Российской Федерации.

11.1.1.1.0.34

В тех случаях, когда в скобках приведена цифра 2, это означает, что может иметь место как одно-, так и двухкратное назначение препарата (двух- или трехкратное для каптоприла).

11.1.1.1.0.35

Следует помнить, что при снижении почечной фильтрации ниже 60 мл/мин дозы всех иАПФ должны быть уменьшены вдвое, а при снижении ниже 30 мл/мин на 75%. Это же относится и к лечению пожилых больных ХСН, у которых почечная функция, как правило, нарушена.

11.1.1.1.0.36

В этих случаях лучше предпочесть препараты с двойным путем выведения из организма (почки/желудочно-кишечный тракт) (см. 11.1.1.1.0.21).

11.1.1.1.0.37

Ниже представлены подробные рекомендации по безопасному началу лечения ХСН препаратами группы иАПФ, которые целесообразно выполнять у всех больных ХСН и особенно у «проблемных» пациентов с исходной гипотонией, нарушенной функцией почек, гиперкалиемией:

- А) еще раз оценить необходимость применения в используемых дозировках диуретиков и особенно вазодилататоров;
- В) не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения. Отменить диуретики за 24 ч до первого применения иАПФ в случае их использования;
- С) целесообразно начинать терапию вечером, когда больной находится в горизонтальном положении, чтобы снизить до минимума возможное негативное влияние препарата на АД, хотя данных, подтверждающих это предположение относительно СН, нет (уровень доказательности В). Если лечение начинают утром, рекомендуется наблюдение за АД в течение нескольких часов;
- Д) начинать лечение с малых доз и увеличивать их до терапевтического уровня, который оказался эффективным по данным МРКИ (таблица 17);
- Е) избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения иАПФ, особенно у больных с исходно высоким уровнем калия плазмы (выше

5,2 ммоль/л). Однако это не противоречит рекомендациям по совместному применению иАПФ с высокими дозами спиронолактона в период декомпенсации сердечной деятельности и сочетанию иАПФ с малыми дозами АМКР при длительном лечении ХСН;

- Ф) избегать назначения НПВП;
- Г) контролировать АД, содержание креатинина и электролитов в крови через 2 недели после каждого последующего увеличения дозы.

11.1.1.1.0.38

За консультацией к специалисту-кардиологу следует направлять больных, у которых:

- А) причина СН неизвестна,
- В) САД <100 мм рт. ст.,
- С) содержание в сыворотке креатинина >130 мкмоль/л, или СКФ < 60 мл/мин и нет клинического эффекта,
- Д) содержание в сыворотке натрия <130 ммоль/л,
- Е) содержание в сыворотке калия >6,0 ммоль/л,
- Ф) тяжелая СН,
- Г) клапанные пороки сердца, как причина СН.

11.1.1.1.0.39

При развитии серьезных нежелательных явлений и/или отсутствии эффекта от применения иАПФ можно попробовать терапию АРА.

#### 11.1.1.2. Антагонисты рецепторов к АП

11.1.1.2.0.1

Появление второго класса блокаторов РААС – селективных антагонистов рецепторов к АП (АРА) произошло уже после укрепления иАПФ на позициях основных средств лечения декомпенсации. Учитывая абсолютные показания к назначению иАПФ всем пациентам с ХСН, невозможно было организовать плацебо-контролируемые исследования с АРА в «эру иАПФ», что затрудняло оценку истинных возможностей препаратов этого класса у декомпенсированных больных. Хотя необходимо отметить «фирменную» особенность препаратов этого класса – прекрасную переносимость при минимуме побочных эффектов. Кроме того, АРА крайне редко вызывают кашель и стандартно рекомендуются для лечения ХСН при непереносимости иАПФ (как это и указано в настоящих рекомендациях).

11.1.1.2.0.2

На начальном этапе первый АРА лозартан напрямую сравнивался с эталонным иАПФ каптоприлом с целью доказать преимущества нового класса блокаторов РААС на смертность и заболеваемость больных ХСН [228], однако гипотеза о возможных преимуществах АРА в лечении ХСН не подтвердилась.

11.1.1.2.0.3

В исследовании ELITE II лозартан незначительно и недостоверно уступал каптоприлу по влиянию на про-

гноз пациентов с декомпенсацией и имел лучший профиль переносимости [228]. Относительная неудача лозартана (в сравнении с высокой дозой иАПФ каптоприла – 150 мг/сут) в этом исследовании, как и при лечении ОИМ в исследовании OPTIMAAL [224], связывается с применением недостаточных (50 мг 1 р/д) дозировок. В 2009 году завершилось крайне важное исследование HEAAL, впервые сравнившее эффективность различных дозировок АРА в лечении ХСН. Было продемонстрировано, что применение лозартана в дозе 150 мг/сут достоверно снижает риск смерти и госпитализаций больных ХСН в сравнении с дозой 50 мг/сут [256]. Смысл этого исследования не только в «реабилитации» лозартана, как средства лечения ХСН с возможностью снижения риска смерти и госпитализации больных, но и в напоминании, что только оптимальные дозы блокаторов РААС позволяют рассчитывать на улучшение прогноза больных ХСН.

#### 11.1.1.2.0.4

Лозартан в дозах 100 мг/сут может предупреждать развитие ХСН, в том числе у пациентов с диабетом и нефропатией [150], что обуславливает его применение для профилактики декомпенсации сердечной деятельности (класс рекомендаций IА, степень доказанности В).

#### 11.1.1.2.0.5

В дальнейшем все клинические исследования доказывали лишь то что АРА не уступают иАПФ в лечении ХСН. Главной доказательной базой являются результаты трех исследований, вошедших в программу CHARM, в которых изучалась эффективность и безопасность применения АРА кандесартана у пациентов с ХСН и сниженной или сохранной ФВ ЛЖ [257–259]. В исследовании CHARM alternative кандесартан сравнивался с плацебо у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ <40% и непереносимостью иАПФ. В этом исследовании АРА кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки (смерть плюс госпитализации в связи с обострением ХСН) на 23%, но показатель смертности достоверно не менялся [257].

#### 11.1.1.2.0.6

Ретроспективный анализ программы CHARM продемонстрировал достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической СН и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном. Снижение риска смерти составляло 33% после первого, 20% после второго и 12% после третьего года наблюдения, что очень близко к показателям, полу-

ченным в исследовании SOLVD с «эталонным» иАПФ эналаприлом (23% через год, 23% через два и 16% через три года терапии, соответственно). Однако часть пациентов получала комбинацию иАПФ и АРА кандесартана, что может искажать результаты. С другой стороны, кандесартан был поставлен в более сложные условия, чем иАПФ, которые применялись на фоне комбинации лишь двух препаратов – сердечных гликозидов и мочегонных. Эффект кандесартана доказан для больных ХСН, большинство из которых уже получали и гликозиды, и диуретики, и β-АБ, и антагонисты альдостерона, а часть и иАПФ, но не достигли состояния компенсации.

#### 11.1.1.2.0.7

Дополнительное значение имеет анализ эффективности другого АРА – валсартана у больных, не получавших иАПФ в связи с их непереносимостью [260]. В этом случае были впервые продемонстрированы способности АРА не только к уменьшению числа госпитализаций, но и снижению риска смерти больных ХСН в сравнении с плацебо. Валсартан на 33% снижал риск смерти и на 44% риск смерти плюс повторных госпитализаций у декомпенсированных больных, даже превосходя по этим показателям кандесартан. Правда, эти результаты были получены в ходе вторичного анализа.

#### 11.1.1.2.0.8

Валсартан является эффективным средством профилактики ХСН у больных с ОКС, не уступая по этому показателю иАПФ каптоприлу, что было подтверждено в крупном международном исследовании VALIANT [132] и при хронической ИБС, вне зависимости от уровня АД.

#### 11.1.1.2.0.9

Таким образом, можно констатировать, что некоторые АРА – кандесартан, валсартан и лозартан могут применяться для лечения ХСН при непереносимости иАПФ [256, 257, 260].

#### 11.1.1.2.0.10

Сведения о трех наиболее эффективных АРА, применяемых сегодня для лечения и профилактики ХСН, представлены в таблице 18. Титрование доз АРА проводится по тем же принципам, что и иАПФ. Стартовая доза кандесартана – 4 мг однократно в сутки, которая при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивается каждые 3–5 дней до достижения дозировки 16 мг однократно в сутки. У больных с высоким уровнем АД максимальная дозировка – 32 мг однократно в сутки. При исходной гипотонии (САД менее 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начи-

**Таблица 18. Дозировки АРА, рекомендуемых для профилактики и лечения ХСН**

Препарат	Стартовая доза	Стартовая доза (при гипотонии)	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Кандесартан	4 мг × 1 р/д	2 мг × 1 р/д	16 мг × 1 р/д	32 мг × 1 р/д
Валсартан	40 мг × 2 р/д	20 мг × 2 р/д	80 мг × 2 р/д	160 мг × 2 р/д
Лозартан	50 мг × 1 р/д	25 мг × 1 р/д	100 мг × 1 р/д	150 мг × 1 р/д

нать с дозы 2 мг в сутки. Для валсартана стартовая доза – 40 мг × 2 р/сут, которая может быть увеличена до 80 мг × 2 р/сут и максимально до 160 мг × 2 р/сут. При исходной гипотонии необходимо стартовать с дозы 20 мг × 2 р/сут.

11.1.1.2.0.11

Стартовая доза лозартана для лечения ХСН 50 мг × 1 р/сут, которая должна титроваться до оптимальной – 150 мг/сут. При исходной гипотонии начало терапии с дозы 25 мг × 1 р/сут. Для профилактики ХСН (при АГ, СД и ХПН) рекомендуется назначать АРА лозартан в дозе 100 мг × 1 р/сут.

### 11.1.1.3. Возможности комбинирования иАПФ и АРА в лечении больных ХСН

11.1.1.3.0.1

Достаточно сложным является и вопрос о комбинированном применении иАПФ и АРА. Здесь возможны два варианта – начало лечения сразу с комбинации иАПФ и АРА или присоединение АРА к лечению больных, находящихся на длительной терапии иАПФ при невысокой эффективности последней. Первый вариант – одновременного назначения иАПФ и АРА у больных ХСН не исследовался из-за риска чрезмерного снижения АД и роста нежелательных явлений. Но попытки лечения больных, перенесших ОИМ (VALIANT), и пациентов высокого СС риска (ONTARGET) с одновременным назначением иАПФ и АРА оказались неудачными. В обоих случаях дополнительного влияния на заболеваемость и смертность получено не было, а число побочных реакций (в том числе симптомных гипотоний и ухудшения функции почек) значительно увеличивалось [124, 132]. Таким образом, применение комбинации иАПФ с АРА в качестве стартового лечения не может быть рекомендовано ни одной категории кардиологических больных (класс рекомендаций III, степень доказанности А).

11.1.1.3.0.2

Возможности добавления АРА в качестве дополнительного блокатора РААС больным ХСН, находившимся на длительном лечении иАПФ, исследовались в специальных программах CHARM-additive (с кандесартаном) и Val-HeFT (с валсартаном) [258, 261]. Применение обоих АРА на фоне длительного лечения иАПФ приводило к дополнительному достоверному снижению комбинированной конечной точки (смерть + госпитализации из-за прогрессирования ХСН) на 13–15%, в основном за счет снижения обострений ХСН. Кроме того, применение валсартана сопровождается клиническим улучшением и значительной блокадой процессов ремоделирования сердца [261–263].

11.1.1.3.0.3

Исходя из имеющихся на сегодня данных АРА можно назначать дополнительно к иАПФ после того, как эффект

последних ослабевает в ходе длительной терапии. Однако учитывая, что все пациенты с ХСН и II–IV ФК должны находиться на тройной терапии нейрогормональными модуляторами (иАПФ +  $\beta$ -АБ + АМКР), в действительности речь идет о назначении четвертого нейрогормонального блокатора (!). Показано, что комбинация иАПФ с АРА (и нередко при дополнительном назначении  $\beta$ -АБ и АМКР) способна в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования, что доказано для кандесартана [222] и валсартана [261, 263]. Доказано, что комбинация иАПФ +  $\beta$ -АБ + АМКР + АРА может приводить к чрезмерному снижению уровня АД и реактивации нейрогормональных систем, ответственных за прогрессирование ХСН [264]. Второй опасностью является прогрессирующее ухудшение функции почек и риск развития гиперкалиемии. Поэтому рекомендация по включению АРА в комплекс нейрогормональной блокады при ХСН имеет невысокий класс (IIb, A).

11.1.1.3.0.4

Не выявлено гендерных различий в эффективности АРА при ХСН (Val-HeFT, CHARM, ELITE-II), что выгодно отличает этот класс препаратов от иАПФ. Результаты когортных исследований и данные последних мета-анализов показывают значительное преимущество АРА над иАПФ в лечении женщин, особенно при сочетании АГ и ХСН [265].

### 11.1.1.4. Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов

11.1.1.4.0.1

Рациональным обоснованием применения  $\beta$ -АБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов [266]. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II ФК, преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [267–270]. В связи с этим применение  $\beta$ -АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения  $\beta$ -АБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности.

11.1.1.4.0.2

В настоящее время доказано, что  $\beta$ -АБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН – РААС, эндотелиновую систему и систему цитокинов. Таким образом,  $\beta$ -АБ в лечении ХСН – это не толь-



ко средства, блокирующие влияние катехоламинов на  $\beta$ -адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты иАПФ [268, 271].

#### 11.1.1.4.0.3

Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции  $\beta_1$ -рецепторов, поэтому применение  $\beta_1$ -селективных (часто ошибочно используется термин кардиоселективных)  $\beta$ -АБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя имеются предположения, что использование  $\beta$ -АБ с дополнительными свойствами, например,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ -блокатора карведилола или высокоселективного  $\beta$ -АБ небиволола, одновременно увеличивающего синтез оксида азота в эндотелиальных клетках, может быть более эффективным за счет дополнительных вазодилатирующих свойств (степень доказанности С) [272–275].

#### 11.1.1.4.0.4

К положительным свойствам  $\beta$ -АБ при ХСН относится способность:

- А) уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза;
- В) уменьшать число гибернирующих (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов;
- С) при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики;
- Д) повышать плотность и аффинность  $\beta$ -адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;
- Е) уменьшать гипертрофию миокарда;
- Ф) снижать ЧСС, что является «зеркалом» успешного применения  $\beta$ -АБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение  $\beta$ -АБ больных ХСН;
- Г) уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности;
- Н) несколько уменьшать частоту желудочковых аритмий;
- И) оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

#### 11.1.1.4.0.5

Таким образом, наряду с улучшением прогноза  $\beta$ -АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т.е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и снижать число госпитализаций [276–281].

#### 11.1.1.4.0.6

Главным же негативным свойством, в течение многих лет препятствующим включению  $\beta$ -АБ в число основных препаратов для лечения ХСН, считался их отрицательный инотропный эффект, который, по мнению многих кардиологов и терапевтов, был способен стимулировать усугу-

бление проявлений ХСН. В настоящее время доказана некая двухфазность влияния  $\beta$ -АБ на центральную гемодинамику у больных ХСН [268, 282, 283]. Действительно, в первые две недели лечения этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН даже несколько нарастают. Но затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает расти. Причем некоторые  $\beta$ -АБ (карведилол) при длительном применении позволяют добиваться большего роста ФВ, чем номинальные положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды) [284].

#### 11.1.1.4.0.7

К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включавших свыше 20 тыс. больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40%, которые показали способность  $\beta$ -АБ снижать смертность больных с декомпенсацией на 29% (что даже больше, чем при применении иАПФ). Хотя, справедливости ради, нужно отметить, что в большинстве случаев  $\beta$ -АБ применялись дополнительно к иАПФ [1, 4, 6, 8].

#### 11.1.1.4.0.8

В связи с многочисленными вопросами и комментариями по поводу применения  $\beta$ -АБ при лечении ХСН ниже приводятся результаты важнейших исследований, сформировавших концепцию использования этой группы препаратов для лечения ХСН:

- А) MDC с  $\beta_1$ -селективным  $\beta$ -АБ метопролола тартратом (около 400 больных ХСН на почве ДКМП), не показавшее снижения смертности, хотя снижалась частота комбинированной конечной точки в виде числа смертей плюс пересадок сердца [285];
- В) CIBIS-II с  $\beta_1$ -селективным  $\beta$ -АБ биспрололом (более 2600 больных ХСН III–IV ФК), показавшее снижение риска смерти на 34% [282];
- С) MERIT-HF с  $\beta_1$ -селективным  $\beta$ -АБ метопролола сукцинатом замедленного высвобождения (почти 4 тыс. больных ХСН II–IV ФК), продемонстрировавшее снижение риска смерти также на 34% [279];
- Д) COPENICUS с неселективным  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -, а также  $\alpha_1$ -блокатором карведилолом (более 2200 больных ХСН с исходной ФВ <25%), позволившее снизить риск смерти на 35% [284];
- Е) мета-анализ четырех протоколов, проводившихся в США с карведилолом (USCP), включивший около 1 тыс. больных ХСН II–IV ФК и показавший снижение риска смерти на 65% [276];
- Ф) Австралийско-Новозеландское исследование по применению карведилола у более чем 400 пациентов

- с ХСН II–III ФК ишемической этиологии, позволившее снизить риск смерти на 28% [277];
- Г)** исследование COMET (более 3000 больных ХСН), напрямую сравнившее эффективность применения неселективного  $\beta$ - и  $\alpha$ -блокатора карведилола и  $\beta_1$ -селективного короткодействующего  $\beta$ -АБ метопролола тартрата и продемонстрировавшее достоверное преимущество карведилола по снижению риска смерти на 17% [286];
- Н)** исследование SENIORS с высоко  $\beta_1$ -селективным  $\beta$ -АБ, обладающим дополнительным влиянием на синтез оксида азота в эндотелии сосудов, небивололом (более чем 2100 больных ХСН старше 70 лет), продемонстрировавшее достоверное снижение суммы смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций (первичная точка исследования) на 14% и незначительное снижение общей смертности на 12% ( $p=0,21$ ) [281]. Следует отметить отличия исследования SENIORS, в котором применялся небиволол. Пациенты с ХСН в этом случае были гораздо старше и более  $\frac{1}{3}$  из них имели ФВ ЛЖ  $>35\%$ , что отличается от всех исследований с другими  $\beta$ -АБ. Для более адекватного сравнения эффектов небиволола с другими  $\beta$ -АБ, использовавшимися в лечении ХСН, был проведен дополнительный анализ относительно более «молодых» пациентов (моложе среднего возраста 75,2 лет, т.е. 70–75 лет). Этот анализ продемонстрировал снижение первичной конечной точки на 27%, а общей смертности на 38%, что полностью соответствует результатам применения бисопролола, карведилола и метопролола сукцината замедленного выведения;
- И)** по результатам многоцентрового рандомизированного исследования НЕМЕЗИДА, организованного и проведенного под эгидой ОССН, было продемонстрировано, что небиволол в адекватных дозах, по крайней мере, не уступает метопрололу в контроле ЧСС, АД и повышению ФВ ЛЖ; дополнительно небиволол уменьшает внутриаортальное сопротивление сердечному выбросу, что сопровождается разгрузкой левых отделов сердца (лучшее наполнение ЛЖ в диастолу и уменьшение размеров левого предсердия). Эти эффекты могут быть связаны с дополнительной вазодилатацией и улучшением периферического кровотока, что не усугубляет нарушения усвоения глюкозы мышцами (инсулинорезистентности);
- Ж)** исследование CIBIS–III у 1050 больных ХСН II–III ФК, доказавшее, что по эффективности и безопасности начало лечения с  $\beta_1$ -селективного  $\beta$ -АБ бисопролола (в течение 6 месяцев) с последующим переводом на его комбинацию с эналаприлом не уступает общепринятому режиму – началу лечения с иАПФ эналаприла с последующим переводом на комбина-

цию иАПФ плюс  $\beta$ -АБ (при анализе тех пациентов, которые выполнили протокол исследования) [287].

11.1.1.4.0.9

Таким образом, в четырех наиболее успешных протоколах (CIBIS–II, MERIT–HF, COPERNICUS и SENIORS) четыре различных (по влиянию на типы рецепторов и возможности вазодилатации)  $\beta$ -АБ показали практически одинаковое снижение риска смерти больных ХСН. Кроме того, и бисопролол, и метопролола сукцинат замедленного выведения, и карведилол и небиволол достоверно уменьшали как риск внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования ХСН и снижали частоту госпитализаций.

11.1.1.4.0.10

Другие  $\beta$ -АБ, включая атенолол и метопролола тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН нецелесообразно (класс рекомендаций III, степень доказанности А).

11.1.1.4.0.11

В лечении пожилых больных ХСН (старше 70 лет) наиболее доказан эффект небиволола, обладающего, ко всему прочему, высоким профилем безопасности. Ретроспективный анализ показывает, что другие  $\beta$ -АБ, рекомендованные для лечения ХСН – бисопролол и метопролола сукцинат замедленного выведения также снижают риск госпитализаций и улучшают прогноз больных ХСН старше 65 лет.

11.1.1.4.0.12

По способности снижать риск заболеваемости и смерти декомпенсированных больных  $\beta$ -АБ даже превосходят иАПФ.

11.1.1.4.0.13

Сегодня  $\beta$ -АБ наряду с иАПФ являются главными средствами лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца. Их способность замедлять прогрессирование болезни, уменьшать число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений (класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

11.1.1.4.0.14

$\beta$ -АБ должны применяться у всех больных ХСН с ФВ  $<40\%$ , не имеющих противопоказаний (обычных для этой группы лекарств). Это очень важное положение, ставшее постулатом лишь в последние годы. Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (естественно, если САД исходно больше 85 мм рт. ст.) и исходная ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению  $\beta$ -АБ. Хотя эффект от лечения более выражен у больных с исходной тахикардией (более 80 уд./мин) и достаточно высоким АД (систолическое более 100 мм рт. ст.) (степень доказанности В).

**Таблица 19. Дозировки  $\beta$ -АБ, рекомендуемых для лечения больных ХСН**

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Бисопролол	1,25 мг $\times$ 1	10 мг $\times$ 1	10 мг $\times$ 1
Метопролол сукцинат замедленного высвобождения	12,5 мг $\times$ 1	100 мг $\times$ 1	200 мг $\times$ 1
Карведилол	3,125 мг $\times$ 2	25 мг $\times$ 2	25 мг $\times$ 2
Небиволол*	1,25 мг $\times$ 1	10 мг $\times$ 1	10 мг $\times$ 1

\* – у больных старше 70 лет

11.1.1.4.0.15

Тем не менее при обычных клинических ситуациях  $\beta$ -АБ должны применяться только вместе с иАПФ и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что  $\beta$ -АБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации.

11.1.1.4.0.16

В подавляющем большинстве случаев терапия начинается с иАПФ с возможно более быстрым добавлением  $\beta$ -АБ. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение иАПФ и  $\beta$ -АБ затруднено) можно начать терапию с  $\beta_1$ селективного  $\beta$ -АБ бисопролола с последующим присоединением иАПФ. Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ <28% (класс рекомендаций IIB, степень доказанности B). Конечная цель в любом случае – максимально быстрый перевод больных ХСН на комбинацию иАПФ плюс  $\beta$ -АБ или  $\beta$ -АБ плюс иАПФ [274, 287].

11.1.1.4.0.17

$\beta$ -АБ оказывают у женщин столь же выраженный эффект по снижению смертности, как и у мужчин (мета-анализ исследований CIBIS-II, MERIT-HF, BEST, COPENICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS-III, SENIORS) [288].

11.1.1.4.0.18

В таблице 19 представлены оптимальные дозы  $\beta$ -АБ, применяющиеся в лечении ХСН.

11.1.1.4.0.19

Лечение  $\beta$ -АБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная с  $\frac{1}{8}$  терапевтической дозы, которая показана в таблице 19, как стартовая. Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в две недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая. Как и в случае с иАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка  $\beta$ -АБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня <70 уд/мин. Только снижение ЧСС (а не доза  $\beta$ -АБ и не исходная ЧСС) определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных ХСН [289].

11.1.1.4.0.20

Примеры титрования дозы  $\beta$ -АБ:

- A) Для бисопролола: 1,25 мг – 2 недели; затем 2,5 мг до 4-й недели; 3,75 мг до 6-й недели, 5 мг до 8-й недели, 7,5 мг до 10-й недели и затем, наконец – 10 мг к 12-й неделе лечения. При сомнительной переносимости (появление побочных реакций и снижение САД ниже 85 мм рт. ст.) периоды титрования составят промежутки по 4 недели и оптимальная доза будет достигнута лишь к 24-й неделе, то есть через полгода после начала терапии. Спешка при титровании дозы  $\beta$ -АБ больным ХСН не нужна.
- B) Для метопролола сукцината (ЗОК) шаги титрования составят: 12,5–25–50–75–100–200 мг.
- C) Для карведилола: 3,125 мг  $\times$  2 раза, затем 6,25 мг  $\times$  2 раза, затем 12,5 мг  $\times$  2 раза, затем 18,75 мг  $\times$  2 раза и, наконец, 25 мг  $\times$  2 раза.
- D) Для небиволола – 1,25 мг, затем – 2,5, 5 мг, потом – 7,5 и 10 мг.

11.1.1.4.0.21

Часть пациентов с ХСН в реальной практике уже может находиться на лечении не рекомендованными  $\beta$ -АБ (чаще всего атенололом или метопролола тартратом короткого действия). Перевод на рекомендованные препараты следует осуществлять в соответствии с данными, представленными в таблице 20.

**Таблица 20. Таблица перевода больных ХСН с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные  $\beta$ -АБ**

Уже назначенные $\beta$ -АБ	Рекомендованные $\beta$ -АБ (стартовая доза)		
	Бисопролол	Метопролола сукцинат замедленного высвобождения	Карведилол
Атенолол <25 мг/сут	1,25 мг	12,5 мг	3,125 мг $\times$ 2 р/д
Атенолол 25–75 мг/сут	2,5 мг	25 мг	6,25 мг $\times$ 2 р/д
Атенолол $\geq$ 75 мг/сут	5 мг	50 мг	12,5 мг $\times$ 2 р/д
Метопролола тартрат <25 мг/сут	1,25 мг	12,5 мг	3,125 мг $\times$ 2 р/д
Метопролола тартрат 25–75 мг/сут	2,5 мг	25 мг	6,25 мг $\times$ 2 р/д
Метопролола тартрат $\geq$ 75 мг/сут	5 мг	50 мг	12,5 мг $\times$ 2 р/д



11.1.1.4.0.22

Если больные получают очень малые дозы атенолола (<25 мг/сут) или метопролола тартрата (<25 мг/сут), то титрование доз рекомендованных β-АБ необходимо начинать с общепринятых стартовых доз. Если пациенты принимали средние дозировки атенолола (25–75 мг/сут) или метопролола тартрата (25–75 мг/сут), то титрование рекомендованных β-АБ можно начать сразу со второй ступени. Наконец, если пациенты успешно принимали высокие дозы атенолола (>75 мг/сут) или метопролола тартрата (>75 мг/сут), то титрование биспролола, карведилола, метопролола сукцината и небиволола можно начать с третьей ступени. Между последним приемом атенолола или метопролола тартрата и первым приемом рекомендованного β-АБ, на который переводится больной, должно пройти 12 часов. В дальнейшем титрование доз рекомендованных β-АБ проходит по обычным принципам – увеличение доз каждые 2 недели, а при гипотонии и нестабильном состоянии 1 раз в 4 недели.

11.1.1.4.0.23

В первые две недели лечения β-АБ возможно снижение сердечного выброса и обострение симптомов ХСН, что требует тщательного контроля. В этих случаях рекомендуется:

- А) некоторое увеличение дозы диуретиков,
- В) увеличение (если возможно) дозы иАПФ,
- С) применение положительных инотропных препаратов (малых доз сердечных гликозидов или сенситизаторов кальция – левосимендана), гемодинамический эффект которого в отличие от добутамина и допамина не зависит от степени блокады β-адренорецепторов [290],
- Д) более медленное титрование дозы β-АБ.

11.1.1.4.0.24

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема β-АБ следует попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, иАПФ, сердечные гликозиды), снизить дозу β-АБ, избегая его полной отмены. Отмена β-АБ может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому должна производиться лишь при невозможности продолжить лечение в соответствии с принципами, указанными выше [291]. После стабилизации состояния лечение β-АБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз [292]. В исследовании В-CONVINCE было доказано, что отмена β-АБ в случаях обострения ХСН не приводит к ухудшению прогноза, а возврат к оптимальному применению этого класса лекарств лишь затягивается [293].

11.1.1.4.0.25

Противопоказания к назначению β-АБ при СН:

- А) бронхиальная астма и тяжелая степень ХОБЛ,
- В) симптомная брадикардия (<50 уд/мин),
- С) симптомная гипотония (<85 мм рт. ст.),
- Д) атрио-вентрикулярная блокада II и более степени,

Е) тяжелый облитерирующий эндартериит и атеросклероз нижних конечностей.

11.1.1.4.0.26

Наличие хронического обструктивного бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению β-АБ. Во всех случаях необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения β-АБ от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективных β<sub>1</sub>-блокаторов биспролола или небиволола (степень доказанности В) [294, 295].

11.1.1.4.0.27

При сочетании ХСН и СД 2 типа назначение β-АБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который в отличие от всех других β-АБ даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (класс рекомендаций IIА, степень доказанности А) [296]. Имеются данные и о позитивном влиянии небиволола на инсулинорезистентность [297, 298].

11.1.1.4.0.28

Таким образом, β-АБ применяются у всех больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти и повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) и АМКР (класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

*11.1.1.5. Ивабрадин при непереносимости β-АБ у больных ХСН II–IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом с ЧСС более 70 уд/мин (см. также раздел 11.1.2.3.)*

11.1.1.5.0.1

Терапия β-АБ, как указано в предыдущем разделе, должна быть инициирована всем больным ХСН. К сожалению, не все пациенты способны без осложнений принимать препараты этой группы. В исследовании SHIFT, где все врачи должны были предпринять попытку лечения β-АБ, около 10% пациентов из 6558 не смогли переносить терапию β-АБ [299].

11.1.1.5.0.2

Этим больным, имевшим синусовый ритм и среднюю ЧСС 80 уд/мин (по условиям включения в исследование ЧСС должна была быть более 70 уд/мин), назначался препарат ивабрадин в сравнении с плацебо. Ивабрадин – селективный блокатор f-каналов (I<sub>f</sub>-токов) в клетках синусового узла, урежающий ЧСС без других гемодинамических эффектов [300, 301]. В результате риск первичной конечной точки (время до сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с обострением ХСН) достоверно снижался на 29% при отсутствии серьезных побочных реакций [299].



#### 11.1.1.5.0.3

Учитывая относительно небольшое количество наблюдений (около 700 больных) и ретроспективный характер проведенного анализа, следует признать невысокий уровень доказанности положения о применении ивабрадина больным, не переносящим терапию  $\beta$ -АБ в случаях синусового ритма с ЧСС более 70 уд/мин у пациентов с ХСН. С другой стороны, при истинной непереносимости  $\beta$ -АБ именно ивабрадин остается средством положительного влияния на заболеваемость и смертность в указанной группе больных ХСН. Таким образом, положение о том, что ивабрадин должен применяться у больных ХСН II–IV с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС >70 уд/мин при непереносимости  $\beta$ -АБ имеет класс IIa, уровень доказанности C.

#### 11.1.1.6. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

##### 11.1.1.6.0.1

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН известна давно. Долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывался с задержкой жидкости в организме и стимулированием электролитного дисбаланса с задержкой в организме натрия и потерей калия. Поэтому с середины 60-х годов XX века на протяжении почти полувека спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН, как калийсберегающий диуретик [168, 268, 302, 303]. Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками, которые могут провоцировать избыточную потерю калия. Именно в качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков следует рассматривать назначение спиронолактона в период достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН III–IV ФК). В этих случаях применение спиронолактона абсолютно необходимо и можно не бояться сочетания его высоких доз с иАПФ или АРА, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез. Однако после достижения состояния компенсации (дни, недели терапии) применение высоких доз спиронолактона прекращается и может рассматриваться вопрос о длительном назначении невысоких доз препарата в качестве дополнительного нейрогормонального модулятора [168, 268].

##### 11.1.1.6.0.2

При обострении явлений декомпенсации спиронолактон используется в высоких дозах (100–300 мг или 4–12 таблеток, назначаемых однократно утром или в два приема – утром и в обед) на период 1–3 недель

до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена. Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отеочного синдрома являются:

- А) увеличение диуреза в пределах 20–25% (это хотя и немного, но особенно важно при упорных рефрактерных отеках);
- В) уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта;
- С) стабильная концентрация калия и магния в плазме (отсутствие снижения), несмотря на достижение положительного диуреза.

##### 11.1.1.6.0.3

Нужно помнить, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к 3-му дню лечения и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его концентрация и действие пропадают (снижаются) через трое суток.

##### 11.1.1.6.0.4

Сложный период в «жизни» спиронолактона наступил после появления в практике иАПФ, которые в начальном периоде лечения снижают синтез альдостерона в организме. Поэтому появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН, т. к. это могло быть чревато развитием гиперкалиемии и ухудшением функции почек [290, 304, 305]. Однако выяснилось, что ни иАПФ, ни АРА, ни  $\beta$ -АБ, ни сочетание иАПФ с  $\beta$ -АБ и даже тройная комбинация иАПФ+АРА+ $\beta$ -АБ не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона [306, 307]. Поэтому не рекомендуется лишь сочетание больших доз спиронолактона и высоких доз иАПФ при длительном лечении ХСН и требуется тщательный контроль уровня калия (на начальном этапе лечения один раз в месяц) и функции почек (СКФ и уровень креатинина) [308, 309].

##### 11.1.1.6.0.5

Исследования 90-х годов прошлого века и начала XXI века доказали, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом, но и с развитием фиброза миокарда, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском жизнеугрожающих аритмий и провоцированием коронарной недостаточности. Учитывая невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона с помощью комбинации иАПФ с  $\beta$ -АБ, была сделана попытка длительного применения малых доз АМКР в продолжительном лечении ХСН в качестве третьего нейрогормонального модулятора.

##### 11.1.1.6.0.6

В исследовании RALES впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут (в среднем 27 мг) АМКР спиронолактона больным ХСН III–IV ФК в дополне-

ние к оптимальной терапии, включавшей иАПФ и у 10% пациентов  $\beta$ -АБ, позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации [310]. Это было первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрорегуляторных модуляторов (иАПФ +  $\beta$ -АБ + АМКР) для лечения больных тяжелой ХСН III–IV ФК, что нашло отражение в Рекомендациях ОССН по лечению ХСН уже в первой редакции 2003 года.

11.1.1.6.0.7

Вопрос о применении малых доз АМКР в комбинации с другими нейрорегуляторными модуляторами для лечения больных с начальными стадиями ХСН (I–II ФК) оставался открытым. Эффективность спиронолактона вступала в противоречие с его недостаточной безопасностью – развитием гинекомастии или аменореи (до 10%), гиперкалиемии (до 20%) и ухудшением функции почек, частота которых нарастает параллельно увеличению доз. Следует помнить, что при наличии повышенного уровня креатинина сыворотки ( $>130$  мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, при снижении СКФ менее 60 мл/мин, гиперкалиемии (причем даже умеренной –  $>5,2$  ммоль/л) сочетание антагонистов альдостерона с иАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля [250–252]. При таких ситуациях должен быть предусмотрен контроль уровней калия и креатинина плазмы и расчет скорости клубочковой фильтрации через 2 и 4 недели лечения, затем через 2 и 3 месяца лечения, а потом 1 раз в полгода. Это позволяет минимизировать число побочных реакций [133, 310].

11.1.1.6.0.8

Ситуация изменилась с появлением в клинической практике нового высокоселективного АМКР эплеренона, не оказывающего влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и не вызывающего гинекомастии, нарушений менструального цикла и реже провоцирующего ухудшение функции почек и гиперкалиемию в сравнении со спиронолактоном.

11.1.1.6.0.9

Первое крупное исследование EPHESUS продемонстрировало, что применение АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у больных, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ  $<40\%$ ) и в 90% симптомы ХСН, позволяет снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти на 21% [133]. Причем достоверное положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти регистрируется уже к 30-му дню терапии [311]. Наибольший эффект терапии отмечался в группе лечения пациентов с ФВ ЛЖ  $<30\%$  и симптомами ХСН [312]. В этой группе назначение эплеренона всего 35 больным позволяло предотвратить одну внезапную смерть и лишь 23 – одну смерть по любой причине.

При этом отмечена высокая безопасность лечения. Хотя увеличение серьезной гиперкалиемии ( $>6$  ммоль/л) было достоверным, составило 1,6% в сравнении с плацебо, терапия эплереноном ассоциировалась с уменьшением частоты гипокалиемии на 4,7% [133].

11.1.1.6.0.10

Полученные результаты стимулировали специальное исследование по применению АМКР эплеренона у больных с подтвержденной ХСН II ФК со сниженной ФВ ЛЖ  $<35\%$ , находившихся на терапии блокаторами РААС (96,5%) и  $\beta$ -АБ (86,7%), получивших акроним EMPHASIS–HF [313]. Применение АМКР эплеренона в качестве третьего нейрорегуляторного модулятора в течение в среднем 21 месяца сопровождалось достоверным снижением риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН) на 37% и риска общей смертности на 24% (33 больных необходимо было пролечить эплереноном для предотвращения одного летального исхода). Эплеренон отлично зарекомендовал себя и в длительной терапии ХСН, снижая на 42% риск повторных госпитализаций в связи с обострением декомпенсации (при назначении препарата 14 пациентам удастся предотвратить одну госпитализацию). И важной находкой этого исследования явился тот факт, что в средней дозе 39,1 мг/сут эплеренон не вызывал достоверного прироста гиперкалиемии, в том числе и опасной ( $>6$  ммоль/л), и нарушения функции почек.

11.1.1.6.0.11

В таблице 21 представлены результаты трех основных исследований с АМКР в лечении ХСН, убедительные результаты которых позволили отнести класс АМКР к основным средствам лечения декомпенсации наряду с иАПФ и  $\beta$ -АБ (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Как видно, доказательная база для препарата эплеренон гораздо большая как по количеству обследованных больных, так и по их разнообразию, включая пациентов с дисфункцией ЛЖ и начальными стадиями ХСН. Поэтому показанием к применению спиронолактона (25–50 мг) остается выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации кровообращения, когда препарат применяется в высоких дозах. При ХСН, начиная со II ФК, а у больных, перенесших ОИМ, при дисфункции ЛЖ показано применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут.

11.1.1.6.0.12

Важными свойствами АМКР является способность уменьшать выраженность фиброза миокарда [314, 315], что сопровождается блокадой ремоделирования сердца (уменьшение объемов сердца и уровней МНУП) и ростом ФВ ЛЖ [316–318]. Подобные эффекты позволяют проявляться антиаритмическим свойствам АМКР.

**Таблица 21. Результаты основных исследований с АМКР при ХСН**

Исследуемые показатели	RALES, ХСН ФК III–IV, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$	EPHESUS, ОИМ ФВ ЛЖ $< 40\%$ , 90% ХСН	EMPHASIS-HF, ХСН ФК II, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$
Число больных	1663	6 642	2 737
Препарат/доза	Спиронолактон 27 мг/сут	Эплеренон 42,6 мг/сут	Эплеренон 39,1 мг/сут
Средняя ФВ ЛЖ	25%	33%	26%
Блокаторы РААС	95%	97%	96%
Бета-блокаторы	10%	75%	86%
Смертность за 1 год			
• Общая	25%	14%	8%
• Сердечно-сосудистая	18%	12%	7%
Расхождение кривых смертности	$< 3$ мес.	$< 3$ мес.	$\leq 12$ мес.
Динамика риска смерти	$-30\%^*$	$-15\%^*$	$-24\%^*$
Риск госпитализаций по поводу СН	$-35\%^*$	$-15\%^*$	$-42\%^*$
Расхождение кривых госпитализаций из-за обострения ХСН	$< 3$ мес.	$< 3$ мес.	$< 3$ мес.

Эплеренон у больных ХСН II ФК на 42% снижает риск развития новой ФП [319]. Кроме того, мета-анализ исследований с применением АМКР подтвердил их способность достоверно снижать риск внезапной смерти у больных ХСН [320].

11.1.1.6.0.13

Последний мета-анализ продемонстрировал способность АМКР снижать риск смерти (на 21%) и госпитализаций в связи с обострением декомпенсации (на 38%) и у больных с более ранней ХСН I–II ФК, однако при этом в 1,78 раза увеличивается риск гиперкалиемии [321]. Учитывая небольшое число обследованных больных, перенос показаний к использованию АМКР в комплексной терапии ХСН I ФК следует считать преждевременным.

11.1.1.6.0.14

Итак, несмотря на необходимость контроля уровня калия при начале лечения, АМКР по праву занимают место в списке трех основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН (вместе с иАПФ и  $\beta$ -АБ).

### 11.1.2. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые в определенных клинических ситуациях (таблица 22)

#### 11.1.2.1. Диуретические (мочегонные) средства в лечении ХСН

11.1.2.1.0.1

Задержка жидкости в организме и формирование отежного синдрома являются типичным и наиболее известным проявлением ХСН, начиная со II ФК. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН.

11.1.2.1.0.2

Однако необходимо помнить, что в развитии отежного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и «рикошетную» задержку жидкости. То, что характеризуется как отеки и одышка, представляет собой накопление жидкости во внеклеточном пространстве. Поэтому для выделения этой жидкости из организма необходимо осуществление трех этапов.

11.1.2.1.0.3

На первом этапе избыточная жидкость сначала должна быть переведена из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для осуществления первого этапа используются активные мочегонные средства (диуретики), которые за счет снижения объема циркулирующей крови и гидростатического давления облегчают переход жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. На этом этапе эффективно применение гемодинамически активных препаратов (положительные инотропные средства) и особенно нейрогормональных модуляторов (иАПФ, АРА). Важным подспорьем на этом этапе является повышение онкотического (введение препаратов плазмы или альбумина) и осмотического давления (применение АМКР в высоких, «диуретических» дозах, усиливающих ионообмен и уменьшающих выраженность гипонатриемии разведения).

11.1.2.1.0.4

На втором этапе необходима доставка этой избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации. На этом этапе эффективно применение препаратов, усиливающих почечную фильтрацию. При ФП целесообразно использовать невысокие дозы дигоксина. При гипотонии и синусовом ритме используются положительные инотропные средства, из которых особо выделяется

**Таблица 22. Фармакологическое лечение больных ХСН с ФВ <40% (лекарства, доказавшие способность к снижению риска смерти и госпитализаций именно при ХСН и применяющиеся в определенных клинических ситуациях)**

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Диуретики	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% с признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций	I	C
Дигоксин	Применяется у всех больных ХСН II–IV класса, с ФВ ЛЖ <40% при ФП, с целью урежения и упорядочивания ритма, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	I	C
Дигоксин	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН, с ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций	IIA	B
Ивабрадин	Назначение <b>должно</b> быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом, ЧСС >70 уд./мин ПЛЮС к основной терапии (в том числе β-АБ) для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН	IIA	B
3Ω ПНЖК	Назначение <b>должно</b> быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти, в т. ч. внезапной и повторных госпитализаций <b>плюс</b> к основным средствам лечения ХСН	IIA	B
Низкомолекулярные гепарины	Назначение <b>должно</b> быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% при наличии венозного тромбоза или декомпенсации, требующей соблюдения постельного режима (≥3 дней) для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	IIA	B
ОАКГ	Должны быть назначены больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти и госпитализаций при ФП или внутрисердечном тромбозе (подробнее см. табл. 24)	I IIA	A

допамин. За счет влияния на допаминергические рецепторы этот препарат увеличивает долю почечного кровотока. При уровне САД выше 100 мм рт. ст. эффективно применение эуфиллина.

11.1.2.1.0.5

Третий этап – при попадании первичной мочи в почечные канальцы должна быть блокирована реабсорбция натрия и воды, что обеспечит избыточное выведение жидкости из организма. Как раз в осуществлении этого этапа незаменимыми являются собственно диуретики.

11.1.2.1.0.6

Только при выполнении трех перечисленных условий удастся достичь положительного диуреза и начнется процесс дегидратации. Следовательно, диуретики выполняют функцию лишь одного из компонентов дегидратационного лечения. Поэтому применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогормональных модуляторов, таких как иАПФ и АМКР, а также препаратов, удерживающих жидкость в сосудистом русле и улучшающих почечный кровоток и фильтрацию.

11.1.2.1.0.7

Как это ни странно, но серьезных плацебо-контролируемых исследований по применению диуретиков практически не проводилось (за исключением АМКР), поэтому все положения основываются на мнении экспертов. Формально это соответствует степени доказанности C, хотя учитывая громадный практический опыт по лечению мочегонными, обоснованность их применения у всех больных ХСН, имеющих гипергидратацию, не вызывает сомнений.

11.1.2.1.0.8

Основные положения дегидратационной терапии, в том числе применения диуретиков, сводятся к следующему.

11.1.2.1.0.9

Диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, что соответствует достижению двух из 6 основных целей при лечении ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не ухудшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может быть даже негативным [168, 268, 302, 303, 322–324].

11.1.2.1.0.10

Лечение мочегонными средствами начинается лишь при клинических или инструментальных признаках застоя (II A стадия, II ФК по классификации ОССН). Впрок мочегонными не лечат, т. к. они, как сказано выше, не замедляют прогрессирования ХСН.

11.1.2.1.1. Общие вопросы дегидратационной терапии ХСН

11.1.2.1.1.1

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) представляется следующим:

- A) I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов)
- B) II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг) (1 препарат)
- C) II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата)



- Д) III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы = ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг × 3 раза/сут в течение 3–4 дней один раз в 2 недели) (3 препарата)**
- Е) III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата)**
- В) IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг × 3 раза/сут в течение 3–4 дней один раз в 2 недели) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий).**

11.1.2.1.2

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis*.

11.1.2.1.3

Дегидратационная терапия при ХСН имеет две фазы – активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (для поддержания эволюмического состояния после достижения компенсации).

11.1.2.1.4

В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1–2 литра в сутки при снижении веса ежедневно ~ по 1 кг. Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

11.1.2.1.5

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Наиболее частая ошибка в назначении диуретиков в России: попытка «ударного» диуреза – один раз в несколько дней. Более ошибочную тактику лечения, как с учетом качества жизни пациента, так и прогрессирования ХСН, трудно представить.

11.1.2.1.6

Все активные мочегонные препараты (в том числе и петлевые, и тиазидные) носят название салуретиков, так как их действие основано на снижении реабсорбции натрия и осмотически связанной жидкости. Основными недостатками являются гиперактивация РААС, приводящая к «рикошетной» задержке жидкости, а также электролитные расстройства (гипокалиемия и гипомagneмизм). На третьем месте по значимости идут метаболические нарушения, вызываемые умень-

шением циркулирующей крови (повышение уровня глюкозы и ХС), тем более выраженные, чем более обильным был диурез.

11.1.2.1.7

Поэтому применение и петлевых, и тиазидных диуретиков всегда должно сочетаться с блокаторами РААС (иАПФ, АРА, АМКР) и калийсберегающими препаратами (АМКР, реже – триамтерен). Важным моментом является тот факт, что после обильного диуреза активность РААС существенно повышается и в ответ на применение иАПФ (или АРА) можно ожидать серьезного снижения АД. Поэтому за исключением экстренных случаев декомпенсации терапию правильнее начинать с иАПФ (или АРА) с последующим добавлением мочегонных. В этом случае опасность гиперактивации РААС будет «демпфирована» нейrogормональными модуляторами.

11.1.2.1.8

Придерживаясь указанных принципов, можно успешно лечить большинство пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и отечным синдромом.

11.1.2.1.2. Характеристика основных диуретиков, применяемых при лечении ХСН

11.1.2.1.2.1

Диуретики разделяются на группы соответственно локализации действия в нефроне. На проксимальные канальцы действуют слабейшие из мочегонных – ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон). На все восходящее колено петли Генле – самые мощные петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные канальцы – конкурентные (спиронолактон) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных [168, 268, 302, 303, 322–324].

11.1.2.1.2.2

В таблице 23 приведены основные показания к назначению, стартовые и максимальные дозировки, а также продолжительность действия мочегонных препаратов, наиболее часто используемых в лечении ХСН. Основную роль в лечении отечного синдрома у больных ХСН играют петлевые и тиазидные диуретики.

11.1.2.1.2.3

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) – самые эффективные мочегонные, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле и сохраняющие активность даже при ХПН и фильтрации >5 мл/мин. Иными словами, они эффективны даже

**Таблица 23. Показания, дозировки и продолжительность действия диуретиков при лечении больных ХСН**

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Тиазидные	Гидрохлортиазид	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–12 часов
	Индапамид СР	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	1,5 мг × 1	4,5 мг/сут	36 часов
	Хлорталидон	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	12,5 мг × 1	100 мг/сут	24–72 часа
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	20 мг × 1–2	600 мг/сут	6–8 часов
	Буметанид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	0,5 мг × 1–2	10 мг/сут	4–6 часов
	Этакриновая к-та	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–8 часов
	Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг × 1	5 мг × 1	14–18 часов
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	10 мг × 1	200 мг/сут	14–18 часов
ИКАГ	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	0,25 мг × 1 – 3–4 дня с перерывами 10–14 дней*	0,75 мг/сут	12 часов
Калий-сберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг × 2	300 мг/сут	до 72 часов
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг × 2	200 мг/сут	8–10 часов

\* – при выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до отхода ко сну; \*\* – имеется в виду применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика; \*\*\* – применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона

при явлениях почечной недостаточности. На сегодня именно петлевые диуретики – основа лечения отеочного синдрома при ХСН.

#### 11.1.2.1.2.4

Лидером в лечении отеочного синдрома на протяжении более 50 лет является фуросемид [325, 326]. Препарат применяется как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения пациентов со II–IV ФК ХСН. Дозы фуросемида – стартовая обычно 20–40 мг, максимальная до 500–600 мг (хотя имеются сведения об использовании доз до 1800 мг/сут). Диуретический эффект препарата длится 6–8 часов, поэтому сегодня для лечения наиболее тяжелых пациентов может быть рекомендовано двукратное (а в критических состояниях и длительное, иногда 24-часовое, внутривенное капельное введение) в сутки применение фуросемида, как альтернатива увеличению однократной дозы [324, 327]. С формальной точки зрения двукратное назначение фуросемида наиболее обосновано для лечения ХСН, однако с практической (диурез в ночные часы после второй дозы препарата) выполнимо лишь у больных СН III–IV ФК с рефрактерным отеочным синдромом. Наиболее серьезными побочными реакциями на лечение фуросемидом можно считать гипокалиемию и гипомagneмию, повышение активности РААС, гипергликемию и увеличение уровня ХС. Выход из положения – применение адекватных доз и сочетание с блокаторами РААС (иАПФ, АРА), особенно с АМКР, позволяющими предотвращать электролитные нарушения [268, 324].

#### 11.1.2.1.2.5

Этакриновая кислота (стартовая доза 25–50 мг/сут, максимальная до 250 мг) по диуретическим свойствам

мало отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, не содержащий в молекуле остатков сульфомоильной кислоты. Поэтому при привыкании и снижении эффективности фуросемида (или торасемида) может быть обоснован временный перевод «диуретикзависимых» больных на прием этакриновой кислоты. Как и фуросемид, этакриновая кислота обладает коротким периодом полувыведения, что невыгодно и требует, как минимум, двукратного назначения препарата.

#### 11.1.2.1.2.6

Аналогичными с фуросемидом и этакриновой кислотой диуретическими свойствами обладает и буметанид (стартовая доза 0,5–1,0 мг, максимальная – до 10 мг), но он является самым короткодействующим петлевым диуретиком, что снижает обоснованность его использования в лечении ХСН.

#### 11.1.2.1.2.7

Торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. Стартовая доза препарата 2,5–5 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100–200 мг в сутки.

#### 11.1.2.1.2.8

Торасемид – типичный петлевой диуретик, блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид (длительность эффекта до 18 часов), имеет лучшую и предсказуемую всасываемость по сравнению с фуросемидом (90% против 50%), причем его биоусвояемость не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида [323, 328].

#### 11.1.2.1.2.9

При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется (метаболизм в печени = 80%) [329].

11.1.2.1.2.10

Но главным положительным отличием торасемида от других петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты, в частности, связанные с одновременной блокадой РААС.

11.1.2.1.2.11

Доказан дозозависимый блокирующий эффект торасемида на стимулируемый АП вход кальция в клетки [330].

11.1.2.1.2.12

В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда [331].

11.1.2.1.2.13

Более того, имеются сведения и об антиадренергических эффектах препарата [332].

11.1.2.1.2.14

Таким образом, торасемид – первый диуретик, способный не только влиять на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце. В недавних российских исследованиях была подтверждена способность торасемида влиять на ремоделирование ЛЖ и нормализовать соотношение маркеров синтеза/распада коллагена [333].

11.1.2.1.2.15

Кроме того, применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии: усиливается собственно мочегонное действие и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

11.1.2.1.2.16

В сравнительных контролируемых исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость [334], а также способность уменьшать число повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН [335]. Длительный плавный диурез (14–18 часов в сравнении с 4–5 часами для фуросемида) позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность к лечению. В российском многоцентровом исследовании ДУЭЛЬ торасемид превосходил фуросемид в скорости достижения компенсации, максимуме эффекта и вызывал минимальное количество побочных эффектов, в том числе метаболических и электролитных (0,3% против 4,2% на фуросемиде) [336].

11.1.2.1.2.17

В исследовании TORIC торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (уровень доказанности В) [337]. Поэтому торасемид обоснованно счи-

тается, по мнению АКК/ААС, диуретическим препаратом первого выбора в лечении больных ХСН [4].

11.1.2.1.2.18

Тиазидные диуретики (гипотиазид) нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных канальцев. Повышают диурез и натрийурез на 30–50%, эффективны при уровне фильтрации более 30–50 мл/мин. Поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно.

11.1.2.1.2.19

Гидрохлортиазид (гипотиазид) – основной представитель класса тиазидных диуретиков, применяется, как правило, у больных умеренной ХСН (II ФК). Стартовая доза препарата 25 мг, максимальная 200 мг, поскольку при ее превышении диуретический эффект увеличивается минимально, а риск типичных побочных явлений существенно возрастает. Следует помнить, что гипотиазид при всех своих положительных эффектах – препарат, требующий аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений и для достижения оптимального эффекта на протяжении суток требует двукратного применения.

11.1.2.1.2.20

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно. Еще один представитель этого класса диуретиков – хлорталидон обычно используется в лечении больных АГ. Но, как и индапамид, может быть применен у пациентов с начальными стадиями ХСН, при сохранной фильтрационной функции почек.

11.1.2.1.2.21

К сожалению, в России не зарегистрирован самый сильный из современных тиазидных диуретиков – метолазон (дозы от 2,5 до 10 мг), который в США рассматривается, как основное дополнение к петлевым диуретикам при рефрактерном отеком синдроме.

11.1.2.1.2.22

Ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ), как следует из их названия, блокируют фермент карбоангидразу в области проксимальных почечных канальцев, что сопровождается незначительным диурезом (прирост до 10–15%). Как самостоятельные диуретики, ингибиторы карбоангидразы в лечении ХСН почти не применяются из-за недостаточного диуретического действия, однако усиливают «загрузку» натрием нижележащих отделов канальцев, что повышает эффективность более сильных диуретиков. При истощении фермента карбоангидразы через 3–4 дня непрерывного применения активность ацетазоламида падает, что требует перерыва в лечении.

#### 11.1.2.1.2.23

Поэтому ацетазоламид используется в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (тиазидных и/или петлевых). Назначаемый в дозе 0,25 мг трижды в день в течение 3–4 дней с двухнедельным перерывом, этот препарат подкисляет среду, что восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном применении которых типично развитие алкалоза. Обязательным считается сочетание активных диуретиков и ацетазоламида у больных ХСН и сопутствующей легочной патологией (уровень доказанности В) [338].

#### 11.1.2.1.2.24

Кроме того, имеются сведения, что применение ацетазоламида в дозе 0,25 мг за 1 час до отхода ко сну позволяет уменьшить степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (уровень доказанности С) [339, 340].

#### 11.1.2.1.2.25

АМКР в высоких дозах (как правило, спиронолактон) применяются в качестве калийсберегающих препаратов вместе с активными мочегонными (см. раздел 11.1.1.6.).

#### 11.1.2.1.2.26

Другие калийсберегающие препараты (триамтерен) в настоящее время используются редко и лишь при непереносимости АМКР.

### 11.1.2.1.3. Рефрактерный отечный синдром

#### 11.1.2.1.3.1

В ряде случаев может развиваться толерантность к дегидратационному лечению, в частности, к использованию диуретиков.

#### 11.1.2.1.3.2

Рефрактерность бывает ранняя (так называемое торжество эффекта) и поздняя.

#### 11.1.2.1.3.3

Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала активного назначения мочегонных средств, зависит от гиперактивации нейрогормонов и тем сильнее, чем активнее дегидратация (тот самый нереконструируемый обильный диурез). Преодолевается адекватным (не чрезмерным) диурезом (особенно редко это осложнение развивается при назначении торасемида) плюс обязательным совместным применением иАПФ и/или спиронолактона.

#### 11.1.2.1.3.4

Поздняя рефрактерность развивается спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии и связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев, где как раз и действуют диуретики. Борьба с этим

видом рефрактерности сложнее. Требуется периодическая (один раз в 3–4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с иАПФ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида.

#### 11.1.2.1.3.5

Как же поступать при рефрактерном отечном синдроме, когда пациенту требуется экстренная дегидратация? Существуют относительно простые приемы преодоления устойчивости к использованию мочегонных средств.

- А) Применение диуретиков (лучше предпочесть торасемида) только на фоне иАПФ и спиронолактона. Это главное условие успеха.
- В) Введение большой (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно.
- С) Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (лазикс) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно [327].
- Д) Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт. ст. – эуфиллин (10 мл 2,4% раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком АД – допамин (2–5 мкг/мин). Завершившееся в 2009 году исследование DAD–HF продемонстрировало, что инфузия допамина (5 мкг/кг/мин) позволяла в 4 раза снизить дозу фуросемида при сохранении диуреза и сохранении функции почек [341].
- Е) Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопротемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).
- Ф) При выраженной гипотонии – комбинация с положительными инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).
- Г) При САД более 125 мм рт. ст. эффективной может быть комбинация с вазодилататорами (нитроглицерин, нитропруссид натрия), из которых наиболее перспективным выглядит применение серелаксина (в РФ пока не зарегистрирован) [342].
- Н) Сочетания диуретиков по тем принципам, что указаны выше.
- И) Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез) используются лишь по витальным показаниям.

### 11.1.2.2. Сердечные гликозиды

#### 11.1.2.2.0.1

Сердечные гликозиды остаются в числе основных средств лечения ХСН в течение более 200 лет.



#### 11.1.2.2.0.2

Гликозиды имеют три основных механизма действия – положительный инотропный, отрицательный хронотропный (имеющий разную физиологическую основу при ФП и синусовом ритме) и нейромодуляторный эффекты. Хотя это хорошо и давно известный факт, однако повсеместно практические врачи считают главным именно положительное инотропное действие гликозидов, что совершенно не обосновано [343–346]. Мощное положительное инотропное действие гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина более 0,375 мг/сут). Однако использование высоких (более 0,375 мг) доз дигоксина чревато развитием интоксикации и является предиктором негативного влияния на прогноз больных ХСН [346–348]. Поэтому дигоксин у больных ХСН всегда должен применяться в малых дозах: до 0,25 мг/сут (для больных с массой тела более 85 кг до 0,375 мг/сут, а при массе тела менее 65 кг – до 0,125 мг/сут). В таких дозировках он действует преимущественно как нейромодулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и не стимулирует развитие нарушений сердечного ритма [344–346].

#### 11.1.2.2.0.3

В настоящее время в клинической практике в подавляющем большинстве случаев используется дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и доказанной клинической эффективностью [1, 4, 6, 8]. Применение других гликозидов для длительного лечения больных ХСН не имеет оснований.

#### 11.1.2.2.0.4

Применение короткодействующих сердечных гликозидов для внутривенного введения (Строфантин К) крайне ограничено: только в случаях обострения ХСН на фоне тахисистолической формы мерцания предсердий. И даже в этом случае предпочтительным выглядит восстановление синусового ритма.

#### 11.1.2.2.0.5

Классически дигоксин использовался для лечения систолической ХСН. Накоплен богатый клинический опыт по его успешному применению у пациентов с декомпенсацией. При этом считалось, что препарат наиболее эффективен у пациентов с ФП, так как, помимо положительного инотропного эффекта, препарат уменьшает ЧСС (как за счет парасимпатической активации, так и в результате отрицательного дромотропного эффекта – замедления проведения импульсов через атрио-вентрикулярное = А–V соединение) и главное – делает ритм более регулярным (устраняет дефицит пульса и число гемодинамически активных сокращений из-за короткой диастолы). В отличие от дигоксина  $\beta$ -АБ, урежая ЧСС при ФП, не «упорядочивают» ритма, т.к. минимально влияют на проведение импульсов через А–V узел. Данные недав-

него мета-анализа не продемонстрировали, что  $\beta$ -АБ улучшают прогноз пациентов с систолической ХСН и ФП [349]. Это делает еще более актуальным вопрос о возможности урежения ЧСС и снижения смертности у данной категории пациентов при помощи дигоксина. К сожалению, как и в случаях с диуретиками, рандомизированных исследований на эту тему нет. Данные последнего наиболее методически правильного ретроспективного анализа исследования AFFIRM, в котором дигоксин применяется у пациентов с ФП (не обязательно с ХСН), не выявили достоверной связи между применением дигоксина и прогнозом больных [350]. В небольшом, но проспективном (3,3 года) исследовании продемонстрировано достоверное снижение риска смерти у больных с декомпенсированной ХСН, получавших лечение дигоксином [351].

#### 11.1.2.2.0.6

Таким образом, до проведения проспективных контролируемых исследований следует руководствоваться рекомендациями – дигоксин должен назначаться всем больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% при ФП с целью урежения и упорядочения ритма, возможного улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C).

#### 11.1.2.2.0.7

Применение дигоксина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом было изучено в проспективном исследовании DIG, показавшем, что дигоксин достоверно снижает риск госпитализаций (на 30%), но не влияет на риск смерти.

#### 11.1.2.2.0.8

Особенно эффективно применение дигоксина у пациентов с выраженной ХСН III–IV ФК, низкой ФВ ЛЖ <25% и большими размерами сердца (кардиоторакальный индекс более 55%) [352].

#### 11.1.2.2.0.9

В этом же исследовании было показано, что использование низких доз дигоксина (концентрация в плазме до 0,9 нг/мл) позволяет достоверно снижать риск смерти больных ХСН с синусовым ритмом на 6% и риск обострений ХСН на 30%, что делает отказ от применения этого препарата в лечении ХСН совершенно не обоснованным. Однако при концентрации 0,9–1,1 нг/мл дигоксин не оказывает влияния на прогноз, а при концентрациях выше 1,1 нг/мл может провоцировать развитие нарушений ритма сердца и увеличение риска смерти [347].

#### 11.1.2.2.0.10

При применении сердечных гликозидов у женщин чаще, чем у мужчин, возникают интоксикация и риск жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, что связано с более высокими концентрациями, в частности, дигоксина, создающимися в крови при приеме одинаковых доз (исследование DIG). Поэтому рекомен-

дуются назначать им более низкие дозы и контролировать уровень дигоксина в крови, не превышая концентрацию 1,1 нг/мл [348].

11.1.2.2.0.11

При явлениях почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина и СКФ менее 60 мл/мин. У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625–0,125 мг ( $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  таблетки).

11.1.2.2.0.12

Предпочтительным во всех случаях является сочетание сердечных гликозидов с  $\beta$ -АБ, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца и уменьшаются опасность обострения коронарной недостаточности.

11.1.2.2.0.13

Таким образом, при ХСН с ФВ ЛЖ <40% и синусовым ритмом применение дигоксина ДОЛЖНО быть рассмотрено при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности В).

### 11.1.2.3. Ивабрадин

11.1.2.3.0.1

Ивабрадин – селективный блокатор  $I_f$ -токов в клетках синусового узла, обладает выраженным антиангинальным эффектом, не уступающим  $\beta$ -АБ и БМКК [353, 354]. В современных рекомендациях показаниями к применению ивабрадина у больных ИБС является наличие стенокардии при синусовом ритме с ЧСС более 60 уд/мин. [355]. Причем доказан не только эффект монотерапии ивабрадином, но и дополнительное увеличение толерантности к нагрузкам при сочетании его с  $\beta$ -АБ [353, 356]. Учитывая, что ИБС является наиболее частой причиной дисфункции ЛЖ и в дальнейшем ХСН, важной страницей в изучении эффектов ивабрадина явилось исследование BEAUTIFUL, включившее около 11 тыс. пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ <40% (более 1300 больных в РФ) [357].

11.1.2.3.0.2

Хотя исследование изучало группу больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, среди обследованных 84% пациентов имели симптомы ХСН II–III ФК в момент включения в исследование. В исследовании BEAUTIFUL было доказано, что пациенты с ИБС и ЧСС более 70 уд/мин имеют достоверно более высокий риск смерти (на 34%), ОИМ и обострения ХСН (на 53%), несмотря на проводимую терапию, включавшую у 90% блокаторы РААС и почти у 90% пациентов  $\beta$ -АБ. Причем зависимость между ЧСС и риском обострений ХСН была линейной, риск плохого прогноза максимально возрастал

при ЧСС выше 90 уд/мин. В исследовании BEAUTIFUL применение комбинации ивабрадина с  $\beta$ -АБ у больных ХСН и средней исходной ЧСС 78 уд/мин не снижало достоверно риска смерти и обострений ХСН (риск последних был на 16% меньше на фоне лечения ивабрадином). Но в подгруппе пациентов с исходной ЧСС более 70 уд/мин отмечено достоверное снижение коронарных осложнений (ОИМ на 36% и необходимости в реваскуляризации на 30%). Показание к применению ивабрадина у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ и ЧСС более 70 уд/мин для предотвращения повторных ОИМ и коронарных реваскуляризаций вошло в Российские рекомендации по лечению ИБС [355].

11.1.2.3.0.3

Для прояснения истинных позиций блокаторов  $I_f$ -каналов в лечении больных с декомпенсацией было проведено исследование SHIFT, в котором комбинация ивабрадина с  $\beta$ -АБ (90% пациентов) исследовалась у 6500 пациентов с выраженной ХСН ишемической и неишемической этиологии на синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин по влиянию на комбинированную точку риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с обострением ХСН (более 700 больных в РФ). Необходимо отметить, что ни о каком сравнении ивабрадина с  $\beta$ -АБ речь не шла и всем пациентам должна была быть сделана попытка назначения  $\beta$ -АБ и титрования их доз до оптимальных. Основными причинами неназначения  $\beta$ -АБ или недостижения оптимальной ЧСС явились низкое АД с соответствующей симптоматикой и обострение ХОБЛ [299].

11.1.2.3.0.4

Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смертности плюс госпитализаций из-за обострения ХСН (классическая первичная точка протоколов с ХСН) на 18%, при этом назначение ивабрадина 31 больному ХСН предотвращало одно событие. Риск смерти из-за ХСН и риск госпитализаций в связи с обострением декомпенсации снижались достоверно на 26% каждый соответственно [299]. Важным дополнительным преимуществом ивабрадина явилось снижение на 25% риска любых госпитализаций (включая повторные), что делает лечение больных ХСН блокатором  $I_f$ -каналов экономически выгодным [358].

11.1.2.3.0.5

Снижение смертности по любым причинам (что не было первичной точкой исследования и даже компонентом первичной точки) составило 10% ( $p=0,092$ ) в группе больных ХСН с ЧСС >70 уд/мин. Однако в исследовании SHIFT достоверное возрастание риска смерти больных ХСН отмечалось при исходной ЧСС более 75 уд/мин [359], и подгрупповой (запланирован-

ный заранее) анализ выявил достоверно большую эффективность ивабрадина у пациентов с ЧСС более 77 уд/мин [299]. Выполненный ретроспективно анализ среди пациентов, включавшихся в исследование SHIFT с исходной ЧСС более 75 уд/мин, подтвердил способность ивабрадина достоверно снижать риск общей (на 17%) и сердечно-сосудистой смерти (на 17%) [359]. Это спровоцировало Европейское агентство по контролю за применением лекарственных препаратов рекомендовать применение ивабрадина у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ЧСС более 75 уд/мин, что является формальным нарушением принципов доказательной медицины и не соответствует критериям исследования SHIFT. Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов рекомендует ивабрадин при ЧСС больше 70 уд/мин, но в целях терапии отмечает лишь снижение госпитализаций (одного из компонентов первичной точки), что также не соответствует реалиям исследования SHIFT [3].

11.1.2.3.0.6

По мнению экспертов ОССН, в полном соответствии с критериями и результатами исследования SHIFT ивабрадин должен быть назначен больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% и синусовым ритмом, ЧСС >70 уд/мин в дополнение к основной терапии (в том числе  $\beta$ -АБ) для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности В).

11.1.2.3.0.7

Имеющиеся результаты исследований позволяют рекомендовать достижение ЧСС ниже 60 уд/мин (оптимальный диапазон 55–60 уд/мин) и степень снижения не менее 10 уд/мин от исходного, что обеспечивает максимальное снижение риска заболеваемости и смертности у больных ХСН [360]. Среднее снижение риска смерти больных ХСН, находящихся на синусовом ритме, в расчете на каждые 10 ударов снижения ЧСС на фоне терапии ивабрадином составляет 29%, что сравнимо с эффектами  $\beta$ -АБ [361]. Это позволяет считать снижение ЧСС универсальным механизмом улучшения прогноза пациентов с ХСН.

#### 11.1.2.4. Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омакор)

11.1.2.4.0.1

Одним из наиболее дискутируемых вопросов в лечении ССЗ является применение полиненасыщенных жирных кислот. Данные последних мета-анализов и проспективных исследований по профилактике ФП и первичной профилактике ССЗ, включая СД, не позволяют надеяться на сколько-нибудь выраженный эффект рыбьего жира и приема препаратов, содержащих добавки «морских» омега ненасыщенных жирных кислот.

11.1.2.4.0.2

Однако имеются результаты нескольких крупных рандомизированных исследований у больных, перенесших ОИМ, и пациентов, имеющих симптомы выраженной ХСН II–IV ФК, с назначением «подготовленной» формы, содержащей эфиры длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), содержащих 46% эйкозапентаеновой и 38% докозагексаеновой кислот, по влиянию на твердые конечные точки. Прием такой формы позволяет через 72 часа достоверно повышать индекс  $\omega$ -3 ПНЖК в мембране клеток, что может оказывать целый ряд эффектов, основным из которых является антиаритмический, связанный, как показано в экспериментальных исследованиях, с:

- А) блокадой натрий-кальциевого насоса в кардиомиоцитах,
- В) блокадой позднего натриевого тока,
- С) блокадой кальциевых каналов L-типа,
- Д) антагонизмом к рецепторам растяжения (при повышенном миокардиальном стрессе),
- Е) способностью уменьшать образование «пенных клеток» и воспаления на поверхности атеросклеротической бляшки,
- Ф) снижением образования свободных радикалов и уменьшением реперфузионных нарушений,
- Г) улучшением синтеза энергии в митохондриях,
- Н) снижением ЧСС (~2 уд/мин) и потребления  $O_2$ .

11.1.2.4.0.3

В самом крупном исследовании GISSI-P (более 11 тыс. больных, перенесших ОИМ) назначение 1 г/сут  $\omega$ -3 ПНЖК достоверно снижало риск общей смерти на 41%, причем этот эффект развивался быстро (в течение 90 дней лечения) и был связан с анитифибрилляторным эффектом и снижением риска аритмической смерти на 45% [362]. Дальнейшее лечение практически не влияло на прогноз пациентов, что позволило предположить наличие выраженного антифибрилляторного эффекта  $\omega$ -3 ПНЖК, который проявлялся тем больше, чем ниже была ФВ ЛЖ у пациентов, переживших ОИМ [363]. В меньших по объему исследованиях либо снижение риска смерти не достигало статистически достоверных различий, либо результаты были нейтральными. В последнем мета-анализе продемонстрировано, что назначение  $\omega$ -3 ПНЖК в первые 14 дней после ОИМ ассоциируется с достоверным снижением риска смерти на 32%, при назначении до 90-го дня риск смерти снижается на 22% (все еще статистически значимо), а назначение этой терапии более чем через 3 месяца после перенесенного ОИМ фактически не влияет на прогноз [364].

11.1.2.4.0.4

В 2008 году в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF Омакор



в дозе 1 г/сут применялся у больных ХСН на фоне оптимальной терапии (иАПФ или АРА +  $\beta$ -АБ + антагонисты альдостерона + диуретики + дигоксин). В результате было достигнуто достоверное снижение риска общей смерти больных ХСН на 9%,  $p=0,041$  (среди закончивших исследование на 14%) и количества госпитализаций на 8% (в основном связанных с ЖНРС) при длительной (более 18 месяцев) терапии. При этом количество побочных эффектов в группе лечения Омакором не отличалось от плацебо [365].

#### 11.1.2.4.0.5

Ретроспективный анализ продемонстрировал снижение частоты срабатывания ИКД у пациентов, находившихся на лечении  $\omega$ -3 ПНЖК, и снижение смертности и госпитализаций в связи с нарушениями ритма сердца [366].

#### 11.1.2.4.0.6

В дополнительном анализе было продемонстрировано повышение ФВ ЛЖ на 1,6% при терапии 1 г/сут  $\omega$ -3 ПНЖК [367].

#### 11.1.2.4.0.7

Позднее в ряде небольших исследований была обнаружена дозозависимая (1 г/сут против 2 г/сут и 4 г/сут) способность  $\omega$ -3 ПНЖК положительно влиять на уровень провоспалительных цитокинов, улучшать степень эндотелий-зависимой функции сосудов и увеличивать ФВ ЛЖ [368]. Это позволяет предположить наличие антиремоделлирующего эффекта  $\omega$ -3 ПНЖК у больных ХСН, что вместе с антифибрилляторным действием может положительно влиять на заболеваемость и смертность пациентов с декомпенсацией. К примеру, в плацебо-контролируемом исследовании с применением 2 г/сут омакора достигалось выраженное снижение числа повторных госпитализаций из-за обострения ХСН [365].

#### 11.1.2.4.0.8

Исходя из изложенных фактов и признавая, что не на все вопросы имеются адекватные ответы, а также не очень выраженный эффект омакора, наступавший через месяцы после начала лечения, показания к его применению при ХСН и особенно у пациентов, перенесших ОИМ, вошли во все рекомендации. В Европейских рекомендациях 2012 года эксперты оценили класс рекомендаций как IIb (может быть назначен) при уровне доказанности В. Эксперты ОССН при разделившихся мнениях предпочли определить класс рекомендаций, как IIa при уровне доказанности В. Аналогичная степень обоснованности использования эфиров  $\omega$ -3 ПНЖК принята в Американских рекомендациях 2013 года.

#### 11.1.2.4.0.9

Таким образом, назначение  $\omega$ -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут **должно** быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти (в том числе

внезапной) и повторных госпитализаций в дополнение к основным средствам лечения ХСН.

### 11.1.2.5. Антикоагулянты в лечении больных ХСН

#### 11.1.2.5.1. Низкомолекулярные гепарины при наличии венозных тромбозов и высоком риске их развития

##### 11.1.2.5.1.1

Учитывая, что ХСН – это состояние, при котором возрастает риск тромбоэмболий и инсультов, важную роль в терапии этого синдрома играют антикоагулянты [369, 370]. Причем, по мнению ряда исследователей, само наличие ХСН из-за стаза в полостях сердца, наблюдаемого при дилатации ЛЖ, является фактором, способствующим развитию как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза, как источника будущих тромбоэмболий [371–374]. До 40% больных с выраженной ХСН имеют признаки тромбоза глубоких вен, и у 5,5% пациентов тромбоэмболии легочной артерии осложняют течение декомпенсации, причем чем тяжелее ХСН и ниже ФВ, тем более вероятно появление тромбозов и эмболий [375]. Дополнительными факторами являются дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем хуже) и нахождение больного на постельном режиме (например, при декомпенсации) [376].

##### 11.1.2.5.1.2

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами (эноксипарином) по 40 мг/сут в течение 2 недель [377, 378]. При этом риск тромбозов и эмболий снижается на 60% в течение 4-месячного наблюдения. Аналогичные сведения имеются и для дальтепарина, хотя процент снижения осложнений значительно ниже [379, 380]. Таким образом, при наличии венозного тромбоза, высоком риске его развития и декомпенсации, требующей постельного режима в течение не менее 3 суток, больные ХСН с ФВ ЛЖ <35% должны получать лечение низкомолекулярными гепаринами в течение 2 недель (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности А). Аналогичная степень обоснованности использования эфиров  $\omega$ -3 ПНЖК принята в Американских рекомендациях 2013 года.

#### 11.1.2.5.2. Оральные антикоагулянты для предотвращения риска тромбоэмболий

##### 11.1.2.5.2.1

Вопрос о применении оральных антикоагулянтов (ОАКГ) при ХСН можно разделить на две неравные по значимости темы в связи с характером основного ритма сердца.



**Таблица 24. Применение оральных антикоагулянтов при ХСН с синусовым ритмом**

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Варфарин при МНО 2–3	Применение <b>должно</b> быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при синусовом ритме и наличии внутрисердечного тромба для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	IIA	C
Варфарин при МНО 2–3	Может применяться у больных с синусовым ритмом моложе 60 лет для предотвращения риска инсульта и других СС осложнений без увеличения риска кровотечений	IIb	C
ОАКГ	Не должны применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при синусовом ритме без признаков внутрисердечного тромба, так как не снижают риск тромбоэмболий при увеличении кровотечений	III	B

При синусовом ритме каких-либо серьезных проспективных исследований не проводилось, и все имеющиеся сведения касаются только антагонистов витамина К (варфарина).

При наличии доказанных тромбов в полостях сердца (около 20% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <40%, из них до 40% имели тромбы в полости левого предсердия) [381] показано применение варфарина, особенно при наличии постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ [382] (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности C).

У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом без признаков наличия тромбов в полости сердца применение варфарина не показано, так как при отсутствии влияния на заболеваемость и смертность может возрасти риск кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказанности B) (таблица 24).

Единственное исследование в этой области WARCEF не выявило преимуществ варфарина перед аспирином в снижении риска смерти больных ХСН с синусовым ритмом [383]. Хотя применение варфарина и сопровождалось достоверным снижением риска инсультов на 48%, это достигалось ценой достоверного прироста риска кровотечений. Однако дополнительный анализ выявил существенные различия в эффективности варфарина в зависимости от возраста. Так, у больных ХСН с синусовым ритмом моложе 60 лет варфарин в сравнении с аспирином достоверно на 37% снижал риск первичной точки (смерть или инсульт) и на 35% риск смерти при недостоверном росте риска кровотечений [383].

Исходя из этого варфарин может быть назначен больным ХСН с синусовым ритмом, моложе 60 лет даже при отсутствии внутрисердечного тромбоза (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C).

При ФП **всем** больным ХСН (постоянной, персистирующей или пароксизмальной при частоте пароксизмов более 1 раза в месяц) показано применение ОАКГ.

Для определения риска развития тромбоэмболических осложнений и показанности применения ОАКГ используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (рис. 5). Как видно, параллельно нарастанию числа баллов по шкале от 1 до 9 (0 баллов при ХСН быть не может, т.к. само наличие ХСН является одним баллом риска) линейно нарастает риск тромбоэмболических осложнений и необходимость терапии ОАКГ [384].

Для определения риска кровотечений применяется шкала HAS-BLED, которая также определяет 9 баллов потенциального риска, а при наличии 3 баллов и больше терапия ОАКГ потенциально опасна в плане развития осложнений [382, 384]. Многие из ФР кровотечений являются модифицируемыми, что позволяет снижать риск кровотечений и увеличивать безопасность терапии. При наличии более одного балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, меньше 3 баллов по шкале HAS-BLED и большего или хотя бы равного числа баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, чем по шкале HAS-BLED, терапия ОАКГ эффективна и достаточно безопасна.

В настоящее время могут быть использованы три типа ОАКГ:

- A) классические антагонисты витамина К (варфарин),
- B) прямой ингибитор тромбина дабигатран,
- C) селективные блокаторы Ха ривароксабан и апиксабан.

Изучаются и другие представители этого класса.

Применение антагонистов витамина К (варфарина) на протяжении 60 лет было наиболее эффективным и единственным методом борьбы с тромбоэмболиями и инсультом. Применение варфарина при ФП снижает риск тромбоэмболий на 64% при 2%-м риске развития кровотечений, в то время как применение антиагрегантов (аспирина) уменьшает риск тромбоэмболий на 21% при 1,2% риске кровотечений, причем преимущество варфарина над аспирином (36%) больше, чем аспирин и плацебо [385]. Поэтому в Европейских рекомендациях по лечению ФП аспирин не рекомендуется для профилактики тромбоэмболических осложнений. Варфарин

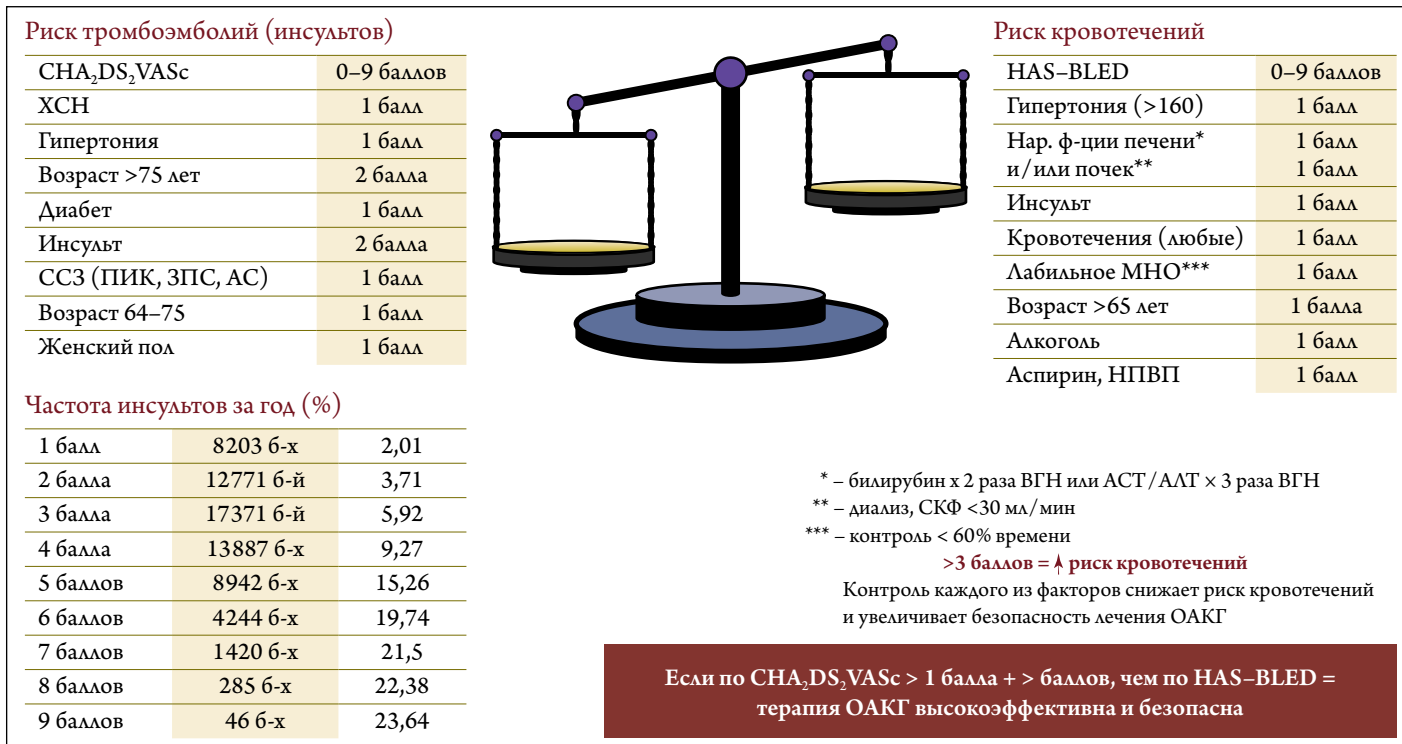


Рисунок 5. Шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и HAS-BLED, как гид к терапии ОАКГ больных ХСН и ФП

не может быть адекватно заменен и комбинацией двух антитромботических препаратов (аспирин + клопидогрел), поскольку эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация аспирина с клопидогрелом не отличается от варфарина (степень доказанности А) [386]. В то же время двойная антитромботическая терапия лучше, чем один аспирин, предотвращает риск тромбоемболий [387]. Поэтому при невозможности лечения ОАКГ или отказа больных от приема этого класса лекарств единственной альтернативой (правда, менее эффективной) является назначение двойной антитромботической терапии (класс рекомендаций IIА, степень доказанности В).

11.1.2.5.2.12

Эффективность и безопасность лечения варфарином зависит от достигнутой степени антикоагуляции, причем показатель международного нормализованного отношения (МНО) в ходе лечения должен быть больше 2,0 [388]. Для уменьшения риска геморрагических осложнений антикоагулянты должны применяться при тщательном контроле (раз в месяц) МНО. Известно, что риск тромбоемболий и выживаемость больных ХСН и ФП напрямую зависят от длительности и правильности (поддержание МНО в пределах 2,0–3,0) лечения антикоагулянтами [389–391]. При достижении времени контроля МНО в пределах 2,0–3,0 более 75% времени и использовании домашнего контроля МНО (аппарат coaguchek) можно вдвое снизить риск кровотечений [392]. При подборе дозы варфарина измерение МНО производится один раз в 3–5 дней, после получения двух

стабильных показателей в терапевтическом диапазоне наиболее безопасно измерять МНО ежемесячно (минимум 1 раз в три месяца).

11.1.2.5.2.13

Применение новых антикоагулянтов – дабигатрана (прадаксы) в дозе 110 мг 2 раза в сутки или 150 мг два раза в сутки, ривароксабана (ксарелто) 10 мг один раз в сутки и апиксабана (эликвис) 5 мг два раза в сутки не требует контроля МНО, что принято считать их главными преимуществами над варфарином. При этом новые АКГ, по крайней мере, не уступают варфарину по эффективности (снижение риска тромбоемболий) и что очень важно – достоверно снижают риск фатальных (внутричерепных) кровотечений [393–396].

11.1.2.5.2.14

Прямых сравнений между дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном не проводилось, поэтому однозначных выводов об их сравнительной эффективности и безопасности сделать невозможно. Тем не менее:

- А) дабигатран (в дозе 110 мг × 2 раза в сутки) и ривароксабан не уступают варфарину в способности снижать риск инсультов и тромбоемболий. А дабигатран (в дозе 150 мг 2 раза в день) и апиксабан достоверно превосходят варфарин по эффективности;
- В) применение дабигатрана (110 мг 2 раза в день) и апиксабана сопровождается и общим снижением риска кровотечений, в отличие от ривароксабана и высокой дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день);
- С) риск смерти достоверно снижается лишь при применении апиксабана. Таким образом, апиксабан (элик-

- вис) – единственный из новых АКГ превосходит варфарин и по эффективности, и по безопасности;
- Д) отмена дабигатрана и ривароксабана в исследованиях проводилась чаще, чем варфарина, а апиксабан отменялся достоверно реже, чем варфарин;
- Е) при увеличении дозы дабигатрана до 150 мг два раза в сутки риск тромбоэмболий снижается даже больше, чем при лечении варфарином, но возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений и ИМ;
- Ф) в исследовании AVERROES апиксабан вдвое снижал риск тромбоэмболических осложнений в сравнении с аспирином, не уступая последнему по влиянию на риск кровотечений.

11.1.2.5.2.15

При всех положительных качествах новых ОАКГ следует выделить и проблемы:

- А) отсутствие необходимости контроля МНО не означает отказа от контроля режима, других ФР;
- В) короткий период полувыведения 12–24 час препаратов может быть выгоден, т.к. при необходимости, например, хирургического вмешательства отмену нужно проводить не за 3–5 дней, как в случае с варфарином, а всего за сутки;
- С) с другой стороны, лечение новыми ОАКГ требует высокой дисциплины: даже одна пропущенная доза приводит к гиперкоагуляции и риску тромбоэмболий (что особенно опасно при отсутствии доступных методов контроля коагуляции), в то время как концентрация варфарина при одной пропущенной дозе меняется незначительно и МНО показывает эффективность и безопасность терапии;

- Д) в случае кровотечения при терапии варфарином имеется хотя и не очень эффективный и медленно действующий, но антидот (витамин К), а при применении новых ОАКГ таковых нет. Более того, даже переливание крови может оказаться не сразу эффективным, т.к. факторы свертывания (тромбин и Ха фактор) могут блокироваться и в переливаемой крови;
- Е) при ФП у больных ХСН с искусственными клапанами, вне зависимости от типа протеза, новые ОАКГ применяться не должны. Единственным препаратом выбора в этих случаях остается варфарин (при этом контроль МНО должен быть в пределах 2,5–3,5);
- Ф) при ухудшении функции почек (снижении СКФ менее 30 мл/мин) применение новых ОАКГ строго не рекомендовано, а использование варфарина возможно;
- Г) апиксабан, выводящийся почками лишь на 27%, может применяться у больных со СКФ <50 мл/мин, причем риск кровотечений в этом случае достоверно меньший, чем при лечении варфарином;
- Н) при применении дабигатрана может увеличиваться риск повторных ОИМ, и хотя абсолютный риск инфарктов не высок, назначение дабигатрана после ОИМ вызывает вопросы;
- И) наконец, нельзя забывать, что стоимость лечения новыми ОАКГ многократно выше, чем оригинальным варфарином (варфарин – Никомед), что не позволяет рекомендовать новые ОАКГ всем пациентам с ХСН, ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений.

11.1.2.5.2.16

Подробные показания к назначению ОАКГ в разных клинических ситуациях представлены в таблицах 24 и 25.

**Таблица 25. Применение оральных антикоагулянтов при ХСН с ФП**

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
(Варфарин при МНО 2–3), Апиксабан Дабигатран Ривароксабан	Применение <b>должно</b> быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% <b>при ФП</b> и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	IIA	A
(Варфарин при МНО 2–3), Апиксабан Дабигатран Ривароксабан	Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% <b>при ФП</b> и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	I	A
Варфарин при МНО 2,5–3,5	Должен применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% <b>при наличии искусственных клапанов вне зависимости от ритма</b> для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	I	B
Дабигатран	Не должен применяться у больных с искусственными/механическими клапанами	III	B
Невозможность или отказ от ОАКГ	У больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% <b>при ФП</b> и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ для предотвращения риска тромбоэмболий и улучшения прогноза <b>должно</b> быть рассмотрено назначение комбинации аспирин (75–100 мг/сут) + клопидогрел (75 мг/сут)	IIA	B
Апиксабан Дабигатран Ривароксабан	Вне зависимости от риска тромбоэмболий не должны применяться у пациентов с ФП и СКФ <30 мл/мин	III	A
Апиксабан	Может быть назначен больным с ФП и СКФ <50 мл/мин без увеличения риска кровотечений	IIb	C

#### 11.1.2.5.2.17

При фибрилляции предсердий наиболее вероятно образование тромбов, являющихся источником тромбоэмболических осложнений в гемодинамически неактивных участках, прежде всего в ушке левого предсердия. Исходя из этого на протяжении последних 20 лет обсуждается закрытие (сначала хирургическое, а сейчас транскатетерное) ушка левого предсердия с целью профилактики тромбоэмболий и как альтернатива ОАКГ. Однако фактических данных пока недостаточно для строгих выводов. В МРКИ PROTECT-AF использование наиболее популярной системы в виде имплантируемого трансвенозно с последующей пункцией межпредсердной перегородки раскрывающегося «зонтика», блокирующего ушко левого предсердия (Watchman), сравнивалось с ОАКГ. Было доказано, что окклюзия ушка левого предсердия не уступала по эффективности ОАКГ, но приводила к большему числу осложнений, в том числе кровотечений [397]. Более того, с накоплением опыта риск осложнений при транскатетерном закрытии ушка левого предсердия снижался и не отличался от группы ОАКГ [398]. Плюс к тому закрытие ушка левого предсердия не должно противопоставляться ОАКГ [399]. Хотя в настоящее время закрытие ушка левого предсердия с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН и ФП имеет невысокий класс доказательств IIb и уровень доказанности B, интерес к этому методу сохраняется, в том числе с использованием новых устройств.

#### 11.1.2.6. Коэнзим Q<sub>10</sub>

##### 11.1.2.6.0.1

Интерес вызывают перспективы применения коэнзима Q<sub>10</sub> в комплексном лечении ХСН. Убихинон (или коэнзим Q<sub>10</sub>) может способствовать улучшению переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи, увеличивать синтез АТФ в миокарде и одновременно обладает антиоксидантными свойствами, позволяющими нормализовать функцию эндотелия [400].

##### 11.1.2.6.0.2

Низкая концентрация коэнзима Q<sub>10</sub> в крови больных ХСН является предиктором плохого прогноза, причем по своей предсказующей значимости может дополнять такой общепринятый маркер, как МНУП [401]. Исследования по применению убихинона в лечении больных ХСН показали и клиническую эффективность, и способность увеличивать ФВ ЛЖ, и нормализовать функцию эндотелия. Мета-анализ 2013 года выявил, что при добавлении убихинона к оптимальной терапии прирост ФВ ЛЖ составлял в среднем на 3,67% [402].

##### 11.1.2.6.0.3

Наконец, в 2013 году появились данные о возможном влиянии коэнзима Q<sub>10</sub> на прогноз больных ХСН.

В Шведском проспективном исследовании, продолжавшемся более 4 лет, было продемонстрировано 55%-е снижение риска смерти больных ХСН на фоне приема комбинации коэнзима Q<sub>10</sub> и селена [403].

##### 11.1.2.6.0.4

Еще больший резонанс вызвало окончание многоцентрового плацебо-контролируемого исследования по применению коэнзима Q<sub>10</sub> у больных ХСН III–IV ФК (Q-SYMBIO) [404].

##### 11.1.2.6.0.5

В этом исследовании, включавшем 420 пациентов, находившихся на оптимальной терапии, длительное применение коэнзима Q<sub>10</sub> вдвое снижало риск смерти пациентов с тяжелой ХСН (с 17 до 9%, p=0,01) и комбинированной конечной точки смерть плюс госпитализации, связанные с обострением ХСН (с 25 до 14%, p=0,003). Причем в обоих исследованиях переносимость коэнзима Q<sub>10</sub> не отличалась от плацебо.

##### 11.1.2.6.0.6

Казалось бы, на результатах двух относительно небольших по объему исследований трудно делать окончательные выводы, но возможность улучшения прогноза больных ХСН с помощью коэнзима Q<sub>10</sub> явилась одной из наиболее обсуждаемых новостей 2013 года.

##### 11.1.2.6.0.7

В РФ в настоящее время также проводится плацебо-контролируемое исследование по применению водорастворимой формы коэнзима Q<sub>10</sub> у больных ХСН (КУДЕСНИК).

### 11.1.3. Препараты, не влияющие на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

#### 11.1.3.1. Антиаритмические средства в лечении ХСН с желудочковыми нарушениями сердца (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A)

##### 11.1.3.1.0.1

Подавляющее число больных ХСН имеют опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца (III и выше градации по классификации Lown–Wolf) [405–407]. До 2/3 больных с начальными стадиями декомпенсации и до 1/3 пациентов даже с финальными стадиями ХСН умирают внезапно (скорее всего, из-за наличия аритмий) [279, 408, 409]. Причем улучшение гемодинамики не исключает возможность развития опасных аритмий, которые могут потребовать специального лечения [410, 411].

##### 11.1.3.1.0.2

Основные позиции при лечении желудочковых аритмий у больных ХСН сводятся к следующему:

**A)** лечения при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма



сердца (класс IIА, уровень доказанности В) [1, 4, 6, 8, 407, 412];

- В) антиаритмики I класса (блокаторы натриевых каналов) и IV класса (БМКК) противопоказаны больным ХСН (класс III, уровень доказанности А) [413];
- С) во всех случаях средством выбора в лечении больных ХСН и желудочковыми нарушениями сердечного ритма являются  $\beta$ -АБ, обладающие умеренным антиаритмическим, но выраженным антифибрилляторным действием, что позволяет им достоверно снижать риск внезапной смерти [278, 279, 287, 414];
- Д) При неэффективности  $\beta$ -АБ для антиаритмического лечения применяются препараты III класса (из зарегистрированных в России – амиодарон и соталол) [4, 6].

11.1.3.1.0.3

Средством выбора для лечения симптомных и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у больных, перенесших ОИМ и имеющих клинически выраженную ХСН, является амиодарон. Его использование не только устраняет желудочковые нарушения ритма сердца, но может влиять и на риск внезапной смерти. Амиодарон достоверно снижает риск внезапной смерти у декомпенсированных больных с желудочковыми аритмиями (на 28,4%), риск сердечно-сосудистой смертности (на 18,2%), в то время как риск общей смертности достоверно не меняется (класс IIА, уровень доказанности В) [415]. Важно помнить, что сочетание  $\beta$ -АБ с амиодароном является рациональным и эффект амиодарона проявляется максимально ярко именно при сочетании с  $\beta$ -АБ (класс IIА, уровень доказанности В) [416]. Более эффективного средства борьбы с желудочковыми аритмиями, чем амиодарон, до настоящего времени нет.

11.1.3.1.0.4

Поддерживающая доза амиодарона не должна превышать 100–200 мг/сут для минимизации риска экстракардиальных побочных эффектов (чаще всего, особенно в России – нарушение функции щитовидной железы). Разработан совместный алгоритм лечения амиодароном больных с жизнеугрожающими аритмиями и проблемами со стороны щитовидной железы кардиологами и эндокринологами, позволяющий долгое время проводить терапию эффективно и с минимальным числом осложнений [417]. Использование амиодарона всегда подразумевает реальную оценку соотношения польза/риск.

11.1.3.1.0.5

Применение амиодарона у пациентов без симптомов аритмии с целью первичной профилактики внезапной смерти малоэффективно. У пациентов с умеренной ХСН его эффект не выражен, а при прогрессировании декомпенсации до III–IV ФК амиодарон может даже увеличивать риск смерти [418]. Наиболее оправданным методом профилактики внезапной смерти у больных ХСН

с жизнеугрожающими аритмиями является постановка имплантируемого кардиовертера–дефибриллятора.

11.1.3.1.0.6

Альтернативой амиодарону может быть соталол – антиаритмик III класса, имеющий дополнительные свойства  $\beta$ -АБ. По влиянию на желудочковые нарушения ритма сердца соталол лишь немного уступает амиодарону [419]. Соталол имеет существенно меньше внесердечных побочных реакций в сравнении с амиодароном, но чаще вызывает проаритмии, особенно у больных с тяжелым поражением миокарда [420]. Доза соталола титруется подобно другим  $\beta$ -АБ, начиная с 20 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели дозу увеличивают до 40 мг 2 раза в сутки, еще через две недели до 80 мг 2 раза в сутки и, наконец, еще через две недели до максимальной – 160 мг 2 раза в сутки. С увеличением дозы препарата и тяжести ХСН увеличивается опасность проаритмических осложнений, поэтому у больных ХСН III–IV ФК нежелательно превышать суточную дозу 160 мг [420].

11.1.3.1.0.7

Отдельного внимания заслуживает проблема ФП, которая в качестве основного ритма или пароксизмов регистрируется почти у 40% пациентов с клинически выраженной ХСН [421]. Сведения о влиянии ФП на прогноз больных ХСН противоречивы [422, 423]. Лечение ФП у больных ХСН должно проводиться по принципам, изложенным в последних руководствах ЕОК по диагностике и лечению этого вида нарушения ритма [424, 425].

11.1.3.1.0.8

При ФП нет доказательств, что восстановление сердечного ритма превосходит терапевтическую тактику, предполагающую контроль ЧСС, особенно у больных ХСН (класс IIА, уровень доказанности В) [426–428]. Поэтому целесообразность восстановления синусового ритма (электрическая дефибрилляция или медикаментозное купирование) оставляется на усмотрение врача. Эффективность электрической дефибрилляции достигает 90%, но в течение первого года синусовый ритм удерживается не более чем у 30% больных, что требует активной поддерживающей терапии [429]. Из медикаментозных средств поддержания синусового ритма сегодня в основном применяются антиаритмики III класса, из которых наиболее эффективным представляется амиодарон (69% успешного удержания восстановленного синусового ритма), превосходящий по эффективности соталол и антиаритмики I класса [430, 431]. Причем амиодарон может предупреждать возникновение новой ФП, но не эффективен в конверсии ФП в синусовый ритм [432]. Кроме того, и по способности провоцировать жизнеопасные желудочковые нарушения сердечного ритма при лечении больных ХСН с ФП амиодарон выгодно отличается от соталола [433]. Антиаритмики I класса

строго не рекомендованы у больных с дисфункцией ЛЖ и при ХСН, несмотря на наличие ФП (класс III, степень доказанности A).

11.1.3.1.0.9

Единственным независимым предиктором лучшей выживаемости больных ХСН с ФП является постоянный прием антикоагулянтов при поддержании МНО в пределах от 2,0 до 3,0 (класс IIА, степень доказанности A) [391, 426, 434, 435].

11.1.3.1.0.10

К факторам, способствующим вероятному повторному срыву ритма и рецидивированию ФП, относятся:

- A) пожилой возраст (более 65 лет),
- B) давнее (более 6 месяцев) мерцание предсердий,
- C) частые пароксизмы (рецидивы) ФП,
- D) большие размеры левого предсердия (передне-задний размер более 4,2 см),
- E) наличие тромбов в полостях сердца (в том числе в ушке левого предсердия),
- F) низкая ФВ ЛЖ (<35%),
- G) выраженная гипертрофия ЛЖ.

11.1.3.1.0.11

В этих случаях восстановление синусового ритма нецелесообразно.

11.1.3.1.0.12

Одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся (или угрожающей) ФП можно считать применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС (прежде всего иАПФ),  $\beta$ -АБ и статинов (upstream therapy). Считается, что, уменьшая степень ремоделирования сердца, подобная «неспецифическая» терапия способна замедлять наступление ФП. Однако и в этом вопросе много неясного. Несмотря на обнадеживающие результаты мета-анализов [436, 437], проспективные исследования не всегда заканчивались успешно. Например, АРА ни в одном из четырех проведенных исследований не оказали влияния на риск ФП [438–441]. Однако лечение иАПФ и  $\beta$ -АБ необходимо проводить всем больным ХСН независимо от характера основного ритма.

11.1.3.1.0.13

Для контроля ЧСС при постоянной форме ФП наиболее эффективным может быть использование комбинации сердечных гликозидов и  $\beta$ -АБ. В данном случае используются два аддитивных механизма. Дигоксин замедляет атрио-вентрикулярную проводимость, уменьшает ЧСС покоя и «упорядочивает» ритм, устраняя дефицит пульса и число гемодинамически неэффективных сокращений [442, 443]. В то же время  $\beta$ -АБ за счет снижения симпатической стимуляции синусового узла потенцируют брадикардические эффекты дигоксина

и предотвращают появление тахикардии во время физических нагрузок [444, 445]. Данные последнего мета-анализа показали, что применение одних  $\beta$ -АБ при систолической ХСН на фоне ФП не улучшает прогноза [349]. Это не только свидетельство целесообразности их сочетания с дигоксином, но и вопрос о том, с какого препарата следует начинать лечение этой группы пациентов.

11.1.3.1.0.14

Комбинация дигоксина с  $\beta$ -АБ (в том числе и соталолом, способным удерживать синусовый ритм у 40% больных после кардиоверсии [430, 433]) позволяет эффективно контролировать ЧСС у пациентов как с сохраняющейся ФП, так и с синусовым ритмом в межприступный период (класс IIА, степень доказанности B) [442–445].

11.1.3.1.0.15

Степень оптимального контроля ЧСС при ФП в отличие от синусового ритма не определена. В провокационном исследовании RACE-II было показано, что степень контроля ЧСС при ФП мало влияет на прогноз и достаточным можно считать ЧСС менее 110 уд/мин [446]. Но, во-первых, это не были пациенты с ХСН, во-вторых, реально достигнутая ЧСС к концу исследования в группе нестрогого контроля составила 85 уд/мин и 76 уд/мин в группе строгого контроля, соответственно, и, в-третьих, при высокой ЧСС в покое резерв ее безопасного увеличения будет снижен и сократит возможность выполнения физических нагрузок без риска обострения декомпенсации. Поэтому при ХСН и ФП все же наиболее оправдано снижение ЧСС хотя бы менее 85 уд/мин в покое.

11.1.3.1.0.16

При неэффективности медикаментозного контроля ЧСС, на фонеотягощения течения ХСН может потребоваться проведение радиочастотной абляции в надежде восстановить синусовый ритм, однако эта процедура должна проводиться, лишь когда исчерпаны все другие возможности контроля ситуации.

#### 11.1.3.2. Блокаторы медленных кальциевых каналов при недостаточном контроле АД и легочной гипертензии (класс рекомендаций IIВ, уровень доказанности A)

11.1.3.2.0.1

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), не должны использоваться в лечении ХСН, т.к. ухудшают клиническое течение ХСН II–IV ФК и повышают риск развития отека легких. Использование этих БМКК (обязательно в сочетании с иАПФ,  $\beta$ -АБ, диуретиками, АМКР) может рассматриваться при ХСН I ФК, преимущественно вызванной диастолическими расстройствами (класс IIВ, уровень доказанности C).

#### 11.1.3.2.0.2

Из группы длительнодействующих дигидропиридинов амлодипин (исследование PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V-HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных ХСН [447–450]. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшать клинику и уменьшать выраженность симптомов декомпенсации. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) являются:

- А) наличие упорной стенокардии,
- В) наличие сопутствующей стойкой гипертензии,
- С) высокая легочная гипертензия, в том числе при сопутствующей ХОБЛ,
- Д) выраженная клапанная регургитация.

#### 11.1.3.2.0.3

Применение дигидропиридиновых кальциевых антагонистов позволяет уменьшать степень клапанной регургитации (митральной и аортальной). Причем эффект дигидропиридинов сохраняется как при органической, так и относительной митральной недостаточности [170, 171].

#### 11.1.3.2.0.4

К сожалению, применение дигидропиридинов у больных АГ может способствовать задержке жидкости и развитию симптомов ХСН [112, 202, 447]. Поэтому БМКК с вазодилатирующими свойствами не применяются для профилактики ХСН.

#### 11.1.3.2.0.5

Использование БМКК обязательно сочетается с лечением основными средствами терапии ХСН (иАПФ, АМКР,  $\beta$ -АБ, диуретики), что может нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.

### 11.1.3.3. Препараты железа при сопутствующей железодефицитной анемии (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности B)

#### 11.1.3.3.0.1

При неосложненной ХСН наличие анемии не характерно, так как в ответ на недостаточно эффективное гемодинамическое обеспечение органов кровью и кислородом должен развиваться эритроцитоз и увеличиваться уровень гемоглобина. Однако в результате задержки жидкости (гемодилуции), вторичного нарушения функции почек, печени, снижению чувствительности костного мозга к ЭПО, около 1/3 пациентов с ХСН имеют уровень гемоглобина менее 120 мг/л, что можно определить, как анемию [451]. Чем тяжелее ХСН, тем ниже средний уровень гемоглобина, тем больший процент больных имеет анемию [452]. Прогноз больных ХСН ухудшается параллельно снижению уровня гемоглобина, что позволило считать анемию одним из факторов не только ухуд-

шения клинического состояния, но и увеличения риска заболеваемости больных ХСН [453], причем вне зависимости от ФВ ЛЖ [454].

#### 11.1.3.3.0.2

Учитывая эти факты, магистральным направлением в лечении анемии у больных ХСН в последние годы виделось применение в комплексе эритропоэтина [455]. Первые обнадеживающие результаты, продемонстрировавшие улучшение клинического состояния, уменьшение одышки, увеличение толерантности к нагрузкам у больных ХСН на фоне лечения эритропоэтином [456], стимулировали проведение крупномасштабного МРКИ, получившего название RED-HF. К сожалению, результаты этого исследования не подтвердили первичной гипотезы. Применение эритропоэтина (дарбепоедина-альфа) не оказывало влияния ни на количество госпитализаций, ни на смертность больных ХСН с уровнем гемоглобина менее 120 мг/л [457]. При этом достоверно в 3,5 раза увеличивался риск тромбозов и эмболий и в 1,7 раза – риск мозговых инсультов. Аналогичное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений отмечалось и при применении эритропоэтина у больных ХБП и СД 2 типа [458].

#### 11.1.3.3.0.3

Ранее подобные эффекты связывали с чрезмерным повышением уровня гемоглобина более 145 мг/л, предполагая, что его оптимальный уровень находится в пределах 120–140 мг/л [459]. Однако в исследовании RED-HF достигнутый уровень гемоглобина мониторировался и в среднем не превышал 130 мг/л, но тем не менее, риск осложнений возрастал [457].

#### 11.1.3.3.0.4

Можно констатировать, что идея коррекции анемии у больных ХСН с помощью эритропоэтина не получила своего подтверждения. Эритропоэтин не должен применяться в лечении больных ХСН даже при сниженном уровне гемоглобина (класс рекомендаций III, уровень доказанности A).

#### 11.1.3.3.0.5

С другой стороны, среди всех случаев анемии у пациентов с ХСН 3/4 относятся к железодефицитным состояниям [460]. Об этом свидетельствует сочетание сниженного гемоглобина (менее 120 мг/л) и уменьшение содержания сывороточного железа (менее 10 мкмоль/л железа). Более точная оценка характера анемии может быть сделана на основании содержания ферритина (снижается ниже 100 нг/мл в случаях абсолютного дефицита железа) или насыщения трансферрина железом (ниже 20%). Низкий уровень насыщения трансферрина железом при наличии сохранного уровня ферритина может свидетельствовать об относительном дефиците железа.



#### 11.1.3.3.0.6

В этих случаях логичным и эффективным должно быть использование препаратов железа. Хотя пероральные препараты железа кажутся удобнее парентеральных, они оказывают медленное действие, неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (10–40% пациентов), которые снижают приверженность к лечению. Внутривенное введение препаратов железа обосновано в тех случаях, когда необходимо быстро добиться эффекта (например, при более тяжелой анемии, особенно у пациентов, страдающих ССЗ или находящихся на химиотерапии), при плохой переносимости препаратов для приема внутрь или их неэффективности (синдром мальабсорбции), то есть при всех проявлениях ХСН.

#### 11.1.3.3.0.7

По крайней мере, два открытых и два контролируемых исследования с применением препарата венофер (сахарат железа) продемонстрировали уменьшение явлений анемии и улучшением клинического состояния у пациентов с ХСН [461–463]. Но наиболее крупное МРКИ (FAIR–HF) с участием и российских центров использовало препарат ферринжект (феррокарбомальтозный комплекс железа) [464]. Это стабильный моонуклеарный комплекс железа, не вызывающий гиперчувствительности, что позволяет быстро (в течение 15 минут) ввести высокую дозу железа (1000 мг), которое медленно высвобождается, что позволяет проводить инъекции 1 раз в неделю [465]. При этом железо оптимально распределяется в организме, включая печень, селезенку и костный мозг [466].

#### 11.1.3.3.0.8

В исследовании FAIR–HF введение ферринжекта в сравнении с контролем приводило к достоверному улучшению клинического состояния уже после второй инъекции. Суммарно 50% пациентов, получавших ферринжект, и лишь 27% в контроле отметили значительное улучшение клинического состояния и 47% достигли I ФК ХСН (против 30% в контроле). Увеличение дистанции 6-мин ходьбы составило 40 метров (против 10 метров в контроле), и СКФ увеличилась на 4 мл/мин, что свидетельствует об улучшении функции почек. При этом риск заболеваемости и смертности был на 6,5% меньше в группе лечения ферринжектом, что, вкуче с отсутствием серьезных побочных реакций, позволяет рекомендовать подобное лечение больным ХСН с железодефицитной анемией [464]. В настоящее время проводятся еще два более длительных исследования по применению ферринжекта в лечении пациентов с ХСН и сопутствующей анемией.

#### 11.1.3.4. Статины при ишемической этиологии ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A)

##### 11.1.3.4.0.1

До 2007 года вопрос об эффективности применения статинов в лечении ХСН оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай–контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией [467, 468]. Многочисленность и абсолютная однонаправленность имеющихся данных позволяли предполагать способность дополнительного улучшения прогноза больных ХСН ишемической этиологии при назначении статинов.

##### 11.1.3.4.0.2

Учитывая, что снижение уровня ЛПНП не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придавалось плеiotропным эффектам этого класса лекарств [469]. В этой связи обсуждался даже вопрос о возможности применения этого класса лекарств в лечении ХСН не только ишемической этиологии [467, 468].

##### 11.1.3.4.0.3

Однако завершение двух крупных многоцентровых проспективных исследований по применению статинов у больных ХСН ишемической (CORONA) и различной, в том числе и неишемической этиологии (GISSI–HF), не оправдало возлагавшихся надежд [470, 471].

##### 11.1.3.4.0.4

Ни в одном из исследований применение розувастатина в дозе 10 мг/сут (на фоне максимальной терапии ХСН) не приводило к улучшению прогноза больных ХСН, несмотря на достоверное снижение атерогенного ХС липопротеидов низкой плотности и уровня С-реактивного белка. Возможным объяснением неудачи может быть то, что у больных ХСН IIb–III стадии, особенно при развитии кардиального цирроза печени, уровень ХС может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза [472–474].

##### 11.1.3.4.0.5

У больных ХСН ишемической этиологии (исследование CORONA) применение розувастатина достоверно уменьшало риск госпитализаций, в том числе связанных с обострением ХСН и, по данным ретроспективного анализа, суммарную частоту инфарктов и инсультов. В группе больных со смешанной, в том числе и неишемической (около половины больных) этиологией ХСН (исследование GISSI–HF), применение розувастатина не меняло не только показатели смертности, но и заболеваемости (число госпитализаций).



#### 11.1.3.4.0.6

В обоих исследованиях была подтверждена высокая безопасность лечения розувастатином даже у декомпенсированных больных при нарушениях функции печени и почек. В исследовании CORONA отмена розувастатина из-за нежелательных реакций происходила достоверно реже, чем плацебо.

#### 11.1.3.4.0.7

На основании полученных данных можно дать практические рекомендации по применению статинов у больных с риском и с уже развившейся ХСН: статины являются эффективным средством профилактики появления ХСН у больных с наличием коронарной болезни сердца, даже у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛПНП [475]; применение статинов при уже развившейся ХСН не сопровождается улучшением прогноза больных, вне зависимости от этиологии; у больных с ишемической этиологией ХСН применение розувастатина в дополнение к оптимальной терапии ХСН позволяет снижать число госпитализаций (в том числе из-за обострения ХСН) и уменьшать вероятность ОИМ и инсульта; переносимость розувастатина не отличается от плацебо даже у пациентов с выраженной ХСН; если статины были назначены больному с коронарной болезнью сердца, терапия может быть (и должна!) безопасно продолжена при присоединении симптомов ХСН.

#### 11.1.3.4.0.8

Для практического использования у пациентов с ишемической этиологией ХСН сегодня рекомендуется применение розувастатина в дозе 10 мг/сут.

#### 11.1.3.4.0.9

Ретроспективные анализы и мета-анализы небольших исследований позволяют предположить, что препаратом выбора у больных ХСН может оказаться аторвастатин (10 мг/сут), хотя и это требует подтверждения (класс IIb, уровень доказанности B) [476].

#### 11.1.3.4.0.10

Кроме того, в первые три месяца лечения больных ХСН статинами требуется регулярный контроль уровней печеночных трансаминаз, а также креатинфосфокиназы. При повышении уровня АСТ и АЛТ более чем в три раза от исходных или КФК в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прервать. В остальном контроль безопасности терапии не отличается от пациентов, не имеющих симптомов ХСН, как изложено в Рекомендациях РКО по лечению атеросклероза [141].

### 11.1.3.5. Антиагреганты (в частности, аспирин) в лечении ХСН (уровень рекомендаций IIb, уровень доказанности B)

#### 11.1.3.5.0.1

Вопрос о применении аспирина в лечении ХСН остается не до конца решенным. Проблема – в возможности

блокады синтеза простагличина даже при использовании самой малой дозы препарата – 75 мг [208, 477]. Блокада фермента циклооксигеназы, определяющая механизм действия аспирина и других НПВП, чревата одновременным ослаблением эффекта иАПФ, диуретиков, альдактона и даже  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами – карведилола (класс IIa, уровень доказанности B) [168, 207, 478, 479].

#### 11.1.3.5.0.2

С этой точки зрения применение антиагрегантов с другим механизмом действия (клопидогрел), которые позволяют достигать антиагрегационного эффекта без блокады фермента циклооксигеназы, выглядит теоретически более обоснованным, хотя клинических подтверждений этому нет.

#### 11.1.3.5.0.3

Следовательно, аспирин и другие антиагреганты должны применяться у больных ХСН лишь при строгих показаниях. Поэтому позиции по применению антиагрегантов у пациентов с клинически выраженной ХСН сводятся к следующему:

- А) убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения ХСН нет (за исключением раннего периода (до 8 недель) после перенесенного ОИМ). При назначении антиагрегантов нарастает риск геморрагических осложнений, включая желудочно-кишечные кровотечения и геморрагические инсульты [480];
- В) назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций, связанных с обострением декомпенсации (класс IIb, уровень доказанности B) [135, 136];
- С) при необходимости использования аспирина теоретически более оправданным выглядит его сочетание с АРА (а не с иАПФ), хотя контролируемых клинических исследований, подтверждающих это положение, нет;
- Д) иАПФ более обоснованно сочетать с дезагрегантами, имеющими другой механизм действия (клопидогрел), хотя и это положение не подтверждено клиническими исследованиями;
- Е) двойная антитромботическая терапия при ХСН не показана (за исключением случаев ангиопластики с применением стентов с лекарственным покрытием) [391, 481];
- Ф) большинство имеющихся на сегодня результатов ретроспективных анализов МРКИ (при отсутствии проспективных исследований) позволяют констатировать, что хотя некий негативный момент во взаимодействии малых доз аспирина (75–100 мг!) и иАПФ присутствует, совместное использование этих препаратов у больных, перенесших ОИМ и имеющих ХСН, возможно [216, 221, 482, 483];

**Г)** нужно избегать назначения НПВП (включая дозы аспирина >325 мг) больным ХСН, находящимся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости (вплоть до развития отека легких).

**11.1.3.6. Цитопротекторы (триметазидин медленного высвобождения = триметазидин МВ) при лечении ХСН ишемической этиологии (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности B)**

11.1.3.6.0.1

Единственным препаратом этого класса, рекомендуемым для лечения стенокардии, является ингибитор фермента ЗКАТ триметазидин, переводящий синтез высокоэнергетических соединений в миокарде на более экономный аэробный путь [355, 484]. Это единственный цитопротектор, клиническая эффективность которого была исследована у больных со стенокардией в полноценных МРКИ, причем как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении. Последние мета-анализы продемонстрировали способность триметазидина МВ достоверно уменьшать стенокардию и увеличивать время нагрузки до появления изменения сегмента ST [485, 486]. Кроме того, длительное лечение триметазидином МВ может положительно влиять на прогноз больных, перенесших ОИМ, при котором высока вероятность появления ХСН [487].

11.1.3.6.0.2

Учитывая, что метаболический дисбаланс является одним из важных механизмов развития и прогрессирования ХСН (особенно ишемической этиологии), возможность активации аэробного гликолиза при использовании триметазидина МВ может рассматриваться, как реальный способ лечения декомпенсированных больных [488, 489]. Сегодня в довольно большом числе плацебо-контролируемых исследований убедительно продемонстрировано, что длительное лечение триметазидином больных ХСН ишемической этиологии сопровождается не только улучшением клинического состояния больных и качества жизни, но и приростом ФВ ЛЖ (в пределах 7%), а также уменьшением ремоделирования сердца [490–492]. Высокая клиническая эффективность триметазидина МВ при ХСН подтверждена и в Российских многоцентровых программах ПРИМА и ПРЕАМБУЛА [493].

11.1.3.6.0.3

Вопрос о влиянии триметазидина МВ на заболеваемость и смертность при ХСН требует дальнейших исследований. Однако результаты последних мета-анализов показывают снижение риска госпитализаций

из-за обострения ХСН при применении триметазидина МВ в пределах 50% [492, 494]. Эти предположения подтвердились и в самом крупном когортном исследовании (669 больных) по применению триметазидина у больных ХСН ишемической этиологии. Лечение триметазидином с большой достоверностью снижало риск смерти и обострения ХСН на 11,4% и продлевало жизнь без осложнений на 7,8 месяца [495]. Имеющиеся результаты диктуют необходимость проведения крупного проспективного МРКИ для окончательного определения места триметазидина в лечении ХСН ишемической этиологии.

11.1.3.6.0.4

Данные по лечению триметазидином больных ХСН неишемической этиологии слишком малочисленны для сколько-нибудь серьезных выводов.

11.1.3.6.0.5

Таким образом, назначение триметазидина МВ должно быть рассмотрено у больных ХСН ишемической этиологии в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации для устранения симптомов, нормализации гемодинамики (и роста ФВ ЛЖ) и возможного снижения риска смерти и повторных госпитализаций (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности B).

11.1.3.6.0.6

Более жесткой должна быть позиция по отношению к препаратам с неясным механизмом действия и недоказанной клинической эффективностью, хотя многие из них позиционируются, как кардиопротекторы или метаболически активные средства. Поэтому использование таурина, карнитина, милдроната в лечении ХСН не показано (класс III, уровень доказанности C).

**11.1.3.7. Периферические вазодилататоры (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности B)**

11.1.3.7.0.1

В настоящее время ПВД не входят в число препаратов первой линии, используемых для лечения ХСН. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют.

11.1.3.7.0.2

Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с гидралазином (артериоларными вазодилататорами) у пациентов негроидной расы. У этого контингента пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ,  $\beta$ -АБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза [496–498]. У лиц белой расы всегда более предпочтительно использование иАПФ [221, 498]. Кроме того, применение комбинации нитратов с гидралазином стимулирует развитие побочных реакций (гипотония, тахикардия), которые затрудняют лечение больных ХСН [499].

11.1.3.7.0.3

Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных ХСН и затруднять применение иАПФ, т. е. снижать эффективность последних (класс IIb, уровень доказанности C) [202].

11.1.3.7.0.4

Нитраты могут назначаться при ХСН лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которая проходит именно (только) от нитропрепаратов. Во всех остальных случаях нитраты при ХСН не показаны.

11.1.3.7.0.5

В качестве артериоларных ПВД можно применять лишь дигидропиридины длительного действия (предпочтительно амлодипин), а не гидралазин.

11.1.3.7.0.6

Следует помнить, что сопутствующее лечение вазодилататорами лишь затрудняет использование абсолютно необходимых в терапии декомпенсации препаратов – иАПФ, АРА и  $\beta$ -АБ из-за дополнительной способности к снижению АД. Кроме того, применение прямых ПВД сопровождается активацией нейрогормонов, что чревато прогрессированием ХСН [202, 269].

#### 11.1.3.8. *Негликозидные инотропные средства в лечении ХСН при симптомной гипотонии и острой декомпенсации сердечной деятельности (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B)*

11.1.3.8.0.1

Применение негликозидных инотропных средств, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с обострением декомпенсации, при долгосрочном наблюдении повышает риск смерти больных ХСН. Более того, даже кратковременная инотропная поддержка в период обострения декомпенсации может негативно повлиять на отдаленный прогноз больных ХСН (класс IIa, уровень доказанности B). Поэтому сегодня эти препараты не рекомендованы для лечения ХСН [500–503].

11.1.3.8.0.2

При критическом состоянии (при обострении ХСН) лучше всего использовать сенситизатор кальция левосимендан (болюс 12 мкг/кг, затем внутривенно капельно 0,1–0,21 мкг/кг/мин). Этот препарат максимально улучшает показатели гемодинамики, не имеет негативных взаимодействий с  $\beta$ -АБ (в отличие от добутамина) и рекомендован ЕОК для лечения обострения ХСН [261, 504]. Впервые способность левосимендана улучшать прогноз больных после ОИМ была продемонстрирована в исследовании RUSSLAN, проводившемся в России [505]. Однако при длительном лечении левосимендан, как и другие негликозидные инотропные стимуляторы, не влияет на прогноз больных ХСН [502].

11.1.3.8.0.3

Внутривенное введение добутамина (внутривенное капельное введение со скоростью 2,5–10 мкг/кг/мин) должно проводиться лишь при симптомной гипотонии по витальным показаниям, учитывая его негативное влияние на прогноз.

#### 11.1.4. *Средства, не рекомендованные к применению при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (класс рекомендаций III)*

11.1.4.0.0.1

Применение этих препаратов должно быть, по возможности, исключено при лечении декомпенсации. К ним относятся:

- А) НПВП (селективные и неселективные, включая дозы аспирина >325 мг). Особенно неблагоприятно их использование у больных ХСН, находящихся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости, вплоть до развития отека легких;
- В) Глюкокортикоиды. Применение стероидных гормонов имеет чисто симптоматические показания в случаях упорной гипотонии и тяжелого отека для облегчения начала лечения иАПФ, диуретиками и  $\beta$ -АБ. С другой стороны, возможность опасных для жизни осложнений ограничивает использование этих препаратов;
- С) Трициклические антидепрессанты;
- Д) Антиаритмики I класса;
- Е) Некоторые БМКК (верапамил, дилтиазем, короткодействующие дигидропиридины).

#### 11.2. *Медикаментозная терапия больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >50%) или диастолической ХСН*

11.2.0.0.0.1.

Нижеприведенные рекомендации носят, скорее, предположительный характер ввиду ограниченности имеющихся данных по вопросу лечения больных ХСН–ССФ или ДСН, связанной с отсутствием достаточного количества рандомизированных проспективных исследований у этой категории больных.

11.2.0.0.0.2.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с ХСН–ССФ или ДСН. Тем не менее эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях и продолжает изучаться.



11.2.0.0.0.3.

Наиболее агрессивным апологетам доказательной медицины следует напомнить, что отсутствие доказательств возможности улучшения прогноза больных не может обосновывать бездействие и оставление пациентов без надежды хотя бы на клиническое улучшение состояния.

11.2.0.0.0.4.

Кроме того, первым и обязательным условием является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию ХСН–ССФ. К ним чаще всего относятся АГ и ГЛЖ, ИБС, констриктивные поражения миокарда/перикарда, СД, ожирение и т.д. Поэтому контроль АД, успешное лечение ИБС, коррекция уровня глюкозы, нормализация массы тела, умеренные физические нагрузки могут быть важным подспорьем в успешном ведении этой сложной для лечения группы больных.

11.2.0.0.0.5.

Как известно, что блокаторы РААС (иАПФ, АРА) и  $\beta$ -АБ относятся к основным средствам лечения подавляющего числа заболеваний, приводящих к ХСН–ССФ, поэтому их наличие в числе препаратов, рекомендованных больным ДСН, не вызывает сомнений. Гораздо труднее обосновать бездействие и отсутствие попыток лечения больных ХСН–ССФ, несмотря на ограниченность клинических исследований.

11.2.0.0.0.6.

Для возможного улучшения диастолического наполнения ЛЖ показан контроль ЧСС.

11.2.0.0.0.7.

Следует принять адекватное решение и выбрать соответствующие меры по вопросу профилактики, восстановления и поддержания синусового ритма у больных с мерцательной тахикардией согласно принятым рекомендациям [30, 506]. При сохранении постоянной формы мерцания предсердий необходимо добиться нормализации частоты желудочковых сокращений.

### 11.2.1. Ингибиторы АПФ

11.2.1.0.0.1

Ингибиторы АПФ способны напрямую улучшать релаксацию и растяжимость миокарда, а также оказывать опосредованное действие на диастолические свойства ЛЖ за счет своего гипотензивного эффекта и способности уменьшать выраженность гипертрофии и фиброза миокарда. В ранних исследованиях было показано, что терапия иАПФ пациентов с СН–ССФ достоверно продлевает время до вынужденной госпитализации из-за развития декомпенсации, хотя и не снижает смертность [507]. Достоверное улучшение суррогатных конеч-

ных точек (функционального статуса, толерантности к нагрузке, качества жизни) у больных ХСН с относительно сохраненной сократимостью (ФВ >45%) было показано в проспективном российском исследовании ФАСОН [508]. Единственное завершившееся к настоящему времени плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния иАПФ на выживаемость пожилых больных ДСН (>70 лет) – (PER–CHF), выполненное с периндоприлом, не показало достоверного снижения общей или сердечно-сосудистой смертности на фоне лечения иАПФ [509]. Тем не менее через 1 год после начала исследования терапия иАПФ ассоциировалась с достоверным снижением риска внеплановой госпитализации из-за декомпенсации (ОР 0,63; ДИ 0,40–0,97;  $p=0,033$ ). Клинически у пациентов, находившихся на лечении периндоприлом, отмечался достоверно меньший ФК ХСН и достоверно большим был прирост дистанции теста 6-мин ходьбы [509]. Более того, ретроспективный анализ показал, что в подгруппе моложе 75 лет эффект периндоприла был более отчетливым и сопровождался снижением риска смерти и количества госпитализаций из-за обострения ХСН.

11.2.1.0.0.2

Мета-анализ всех исследований по применению иАПФ в лечении больных с ХСН–ССФ продемонстрировал снижение риска смерти без достоверного влияния на риск госпитализаций, в том числе связанных с обострением ХСН [510].

11.2.1.0.0.3

Таким образом, иАПФ пока не доказали своей способности улучшать прогноз пациентов с ХСН–ССФ и ДСН, однако их применение у таких больных абсолютно оправдано, по крайней мере, в связи с улучшением функционального статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций (класс рекомендаций IА, уровень доказательности В).

### 11.2.2. Антагонисты рецепторов к АП

11.2.2.0.0.1

По степени положительного влияния на ГЛЖ и выраженность фиброза АРА не уступают иАПФ, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже превосходить иАПФ [511, 512].

11.2.2.0.0.2

Эффективность АРА по влиянию на заболеваемость и смертность при лечении пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией ЛЖ выглядит умеренной. При применении кандесартана в группе больных ХСН с ФВ ЛЖ <40% число госпитализаций из-за обострения ХСН достоверно снижалось, хотя улучшения прогноза не наблюдается [259]. Еще более разочаровывающие результаты были получены при попытке лечения ХСН с сохранной систолической функцией сердца в исследо-



вании I-PRESERVE с ирбесартаном. Препарат не влиял ни на смертность, ни на число госпитализаций, ни на прогрессирование ХСН [126].

11.2.2.0.3

Таким образом, АРА пока также не доказали своей способности улучшать прогноз больных СН–ССФ и ДСН. Тем не менее, как показали итоги исследования CHARM-preserved, применение АРА кандесартана при диастолических расстройствах позволяет, по меньшей мере, снизить частоту госпитализаций, и его использование в таких ситуациях обосновано, особенно при непереносимости иАПФ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

### 11.2.3. Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов

11.2.3.0.1

$\beta$ -АБ могут быть назначены больным ХСН–ССФ с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности ГЛЖ (уменьшения жесткости камеры ЛЖ). Исследование SWEDIC [513] показало, что  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокатор карведилол, помимо снижения ЧСС, оказывает положительное влияние на доплер–ЭхоКГ показатели релаксации ЛЖ у больных ДСН. Специальных работ по изучению влияния  $\beta$ -АБ на выживаемость больных СН–ССФ или ДСН не проводилось. Однако в исследовании SENIORS с небивололом, в которое было включено более 700 пожилых больных с незначительно сниженной сократимостью (ФВ ЛЖ >35%), терапия этим  $\beta$ -АБ ассоциировалась со снижением комбинированного показателя общей смертности или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (класс IIb, уровень доказательности C) [514].

### 11.2.4. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)

11.2.4.0.1

С той же целью, что и  $\beta$ -АБ, может быть использован БМКК верапамил. Однако, как показало исследование DAVIT II, у больных в раннем постинфарктном периоде назначение верапамила при наличии СН в анамнезе малоэффективно [515]. Таким образом, назначение верапамила больному ДСН для снижения ЧСС может быть рекомендовано только в случае непереносимости  $\beta$ -АБ и при отсутствии выраженной ХСН, проявляющейся, например, задержкой жидкости (класс IIb, уровень доказательности C).

11.2.4.0.2

Начаты исследования и по применению селективного блокатора  $I_f$ -токов в клетках синусового узла ивабрадина с целью урежения ритма и возможного влияния на клинику, заболеваемость и прогноз больных ХСН–ССФ с синусовым ритмом.

### 11.2.5. Диуретики

11.2.5.0.0.1

Диуретики могут быть необходимы в случае задержки жидкости в организме, но у пациентов с ДСН их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения сердечного выброса (класс IIb, уровень доказательности C). Среди других следует выделить торасемид, обладающий длительным (до 18 часов) диуретическим эффектом, меньшим, чем у фуросемида, калийуретическим действием [337], и что может быть особенно важно для больных ДСН – обладает собственным антифибротическим влиянием на миокард [516].

11.2.5.0.0.2

Сравнительные исследования с фуросемидом показали способность торасемида в большей степени улучшать диастолические свойства ЛЖ [517]. Однако проспективных исследований по влиянию торасемида на заболеваемость и смертность у больных ХСН с преобладающими диастолическими расстройствами еще не проводилось.

### 11.2.6. Антагонисты МКР

11.2.6.0.0.1

Антагонисты МКР у больных с диастолическими расстройствами должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты. До настоящего времени не закончено ни одного плацебо-контролируемого исследования по оценке влияния антагонистов альдостерона на выживаемость больных диастолической СН. Хотя многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали способность АМКР (в том числе в сочетании с иАПФ и АРА) к уменьшению фиброза и улучшению диастолического наполнения ЛЖ как при сниженной, так и при сохранной ФВЛЖ. В настоящее время завершается первое МРКИ исследование, целью которого является изучение влияния спиронолактона (плюс к иАПФ или АРА) на выживаемость больных с начальной и умеренной стадиями ХСН и ФВ ЛЖ >45% (ТОРСАТ), результаты которого ожидаются в 2014 году.

### 11.2.7. Сердечные гликозиды

11.2.7.0.0.1

Ритмурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для пациентов с ФП, которая встречается примерно у 30% больных с диастолической СН [16]. Однако результаты исследования DIG [518] показали, что даже независимо от характера основного ритма применение дигоксина ассоциируется с более чем 30%-м снижением госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у больных как со сниженной (<45%), так и с относительно сохранной (>45%) ФВ ЛЖ. Более того, субанализ этого исследования

показал, что при низких концентрациях препарата в плазме крови ( $<0,9$  нг/мл) отмечается достоверное снижение риска смерти и госпитализаций по любым причинам, в т.ч. и у больных с сохраненной систолической функцией [519]. Положительный эффект дигоксина может быть связан с увеличением сократимости спиральных волокон миокарда, определяющих активную позднюю фазу опорожнения ЛЖ («скручивание») и активную же раннюю фазу диастолического наполнения («раскручивание» и присасывающий эффект) в большей степени, чем со снижением ЧСС (особенно при синусовом ритме). Подобный эффект был показан почти 40 лет назад при изучении гемодинамических эффектов сердечных гликозидов с помощью динамической эхокардиографии в реальном масштабе времени [520].

11.2.7.0.0.2

Доза дигоксина не должна превышать 0,25 мг, а концентрация в плазме – 1,1 нг/мл. При необходимости снижения ЧСС у больных ХСН–ССФ с синусовым ритмом следует отдать предпочтение комбинации  $\beta$ -АБ с дигоксином.

11.2.7.0.0.3

Мета-анализ всех 30 основных проспективных исследований и когортных наблюдений, включивший анализ терапии более 53 тысяч пациентов с ХСН–ССФ, продемонстрировал, что проводимое лечение (не только иАПФ, АРА,  $\beta$ -АБ и дигоксином, но и БМКК, и вазодилаторами) улучшает клиническое состояние и переносимость физических нагрузок, но не влияет на прогноз [521]. Это еще раз подчеркивает сложность эффективного лечения рассматриваемой группы больных и должно стимулировать поиск новых подходов к терапии ХСН–ССФ.

### 11.3. Лечение острой декомпенсации ХСН

11.3.0.0.0.1.

Лечение зависит от преобладающих клинических симптомов.

#### 11.3.1. Оксигенотерапия

11.3.1.0.0.1

Оксигенотерапия должна проводиться всем пациентам с ОД СН до достижения сатурации кислорода  $\geq 95$  или  $\geq 90\%$  у пациентов с ХОБЛ (класс рекомендаций I, уровень доказанности C).

#### 11.3.2. Диуретики

11.3.2.0.0.1

Диуретики показаны при наличии отеочного синдрома (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).

11.3.2.0.0.2

Назначая диуретики при ОД СН, следует руководствоваться данными, представленными в таблице 26.

#### 11.3.3. Дигоксин

11.3.3.0.0.1

У пациентов с синусовым ритмом дигоксин может быть использован для контроля ЧСС, однако требуется тщательный мониторинг состояния пациента, так как в условиях ОД СН высок риск развития гликозидной интоксикации. При сопутствующей ФП, ФВ менее 40% дигоксин должен назначаться в сочетании с  $\beta$ -АБ (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). У пациентов с ОД СН дигоксин ведет к незначительному приросту СВ (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности C).

#### 11.3.4. Вазодилататоры

11.3.4.0.0.1

Вазодилататоры показаны при лечении ОД СН, поскольку снижают давление в малом круге кровообращения (МКК). Они могут применяться у всех пациентов с АД  $\geq 90$  мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказанности C).

11.3.4.0.0.2

При назначении вазодилататоров следует основываться на рекомендациях, представленных в таблице 27.

**Таблица 26. Рекомендации для назначения диуретиков при ОД СН**

Степень задержки жидкости	Диуретик	Доза, мг	Комментарий
Средняя	Фуросемид	20–40	в/в или per os в зависимости от выраженности симптомов
	Торасемид	10–20	Мониторинг уровня натрия, калия, АД
	Буметанид	0,5–1,0	Титрация дозы в зависимости от эффекта
Тяжелая	Фуросемид в/в в виде болюса или инфузии	40–100 5–40	в/в, предпочтительно в виде болюса
	Торасемид	1–4	Per os или в/в
	Буметанид	20–100	
Рефрактерность к диуретикам	Добавить гидрохлортиазид	25–50 дважды в день	Предпочтительнее изолированных форм петлевых диуретиков
	или Метолазон	2,5–10	Эффективнее при СКФ $<30$ мл/мин
	или Спиринолактон	25–50	Эффективнее при сохранной функции почки
В случае рефрактерности к комбинации диуретиков	Ацетазоламид, возможно присоединение ренальных доз допамина	0,5	Возможна ультрафильтрация или гемодиализ при терминальной почечной недостаточности

**Таблица 27. Рекомендации для назначения вазодилататоров**

Вазодилататор	Показания	Доза	Побочные эффекты	Комментарии
Нитроглицерин	Застой в МКК, отек легких, САД $\geq 90$ мм рт. ст.	Стартовая – 10–20 мкг/мин с увеличением до 200 мкг/мин	Гипотензия, головная боль	Возможно развитие толерантности
Изосорбид динитрат	Застой в МКК, отек легких, САД $\geq 90$ мм рт. ст.	Стартовая – 1 мг/час с увеличением до 10 мг/час	Гипотензия, головная боль	Возможно развитие толерантности
Нитропруссид натрия	Застой в МКК, отек легких, САД $\geq 90$ мм рт. ст.	Стартовая – 0,3 мкг/кг/мин с увеличением до 5 мкг/кг/мин	Гипотензия	Возможно снижение чувствительности
Несеритид	Застой в МКК, отек легких, САД $\geq 90$ мм рт. ст.	Болюс 2 мкг/кг с последующей инфузией 0,015–0,03 мкг/кг/мин	Гипотензия	–

#### 11.3.4.0.3

Применение диуретиков и вазодилататоров при ОДСН может быть затруднено двумя факторами – чрезмерным снижением АД и ухудшением функции почек (нередко преходящим). Поэтому чрезмерно мощный диурез в ответ на применение диуретиков и падение АД в ответ на применение вазодилататоров можно рассматривать, как предикторы нового обострения ХСН, повышающие риск регоспитализаций.

#### 11.3.4.0.4

В последние годы особое внимание уделялось поиску безопасных препаратов для лечения ОДСН при одновременном улучшении функции почек. Наиболее обещающие результаты были достигнуты при использовании препарата серелаксин (натуральный релаксин-2 – вещество, определяющее адаптацию к беременности, одновременно обладающее вазодилатирующими свойствами и улучшающее почечный кровоток). В МРКИ RELAX-ANHF применение серелаксина приводило к достоверному уменьшению одышки (по визуальной аналоговой шкале), хотя по Lickert (вторая первичная конечная точка) одышка достоверно не менялась [342] (см. также 11.1.2.1.3.5).

### 11.3.5. Препараты с положительным инотропным действием

#### 11.3.5.0.1

Препараты показаны пациентам с низким сердечным выбросом, сохраняющимися явлениями застоя, гипоперфузии, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков (класс рекомендаций ПА, уровень доказанности С).

#### 11.3.5.1. Добутамин

##### 11.3.5.1.0.1

Препарат с преимущественным воздействием на  $\beta_1$ -рецепторы, оказывает дозозависимый положительный инотропный и хронотропный эффекты. При назначении не требуется болюсное введение, начальная доза 2–3 мкг/кг/мин. Применение добутамина требует мониторинга гемодинамики. Основным побочным эффектом является тахикардия.

#### 11.3.5.2. Допамин

##### 11.3.5.2.0.1

Действие препарата обусловлено стимуляцией  $\beta$ -рецепторов, что ведет к увеличению сердечного выброса, сократительной способности миокарда. В малых дозах (1–3 мкг/кг/мин) оказывает допаминэргический эффект и стимулирует диурез. Большие дозы допамина используются с целью поддержания уровня АД, однако они ассоциированы с прогрессирующим приростом ЧСС. У пациентов с ЧСС, превышающей 100 уд/мин, назначение допамина должно осуществляться крайне осторожно (класс рекомендаций ПВ, уровень доказанности С).

#### 11.3.5.3. Левосимендан

##### 11.3.5.3.0.1

Кальциевый сенситизатор, применение которого у пациентов с ОДСН увеличивает сердечный выброс и ударный объем, а также снижает давление в легочной артерии, системное и легочное сосудистое сопротивление. Эффект левосимендана сохраняется в течение месяца. Препарат является альтернативой для пациентов, находящихся на терапии  $\beta$ -АБ, так как не конкурирует за связь с  $\beta$ -рецепторами. Левосимендан назначается болюсом в дозе 3–12 мкг/кг в течение 10 минут, с последующей инфузией 0,05–0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов. У пациентов с АД менее 100 мм рт. ст. должен назначаться без болюсной дозы во избежание гипотензии (класс рекомендаций ПА, уровень доказанности Б).

### 11.3.6. Блокаторы $I_f$ -каналов

##### 11.3.6.0.0.1

Назначение блокаторов  $I_f$ -каналов при ОДСН показано пациентам с ЧСС выше 100 уд/мин с целью контроля ЧСС (в том числе при параллельном назначении положительных инотропных препаратов). Назначение блокаторов  $I_f$ -каналов при ОДСН ассоциировано с улучшением прогноза, снижением сроков госпитализации. Назначение блокаторов  $I_f$ -каналов возможно в сочетании с малыми дозами  $\beta$ -АБ. Титрацию блокаторов  $I_f$ -каналов следует начинать с малых доз, при хорошей переносимости увеличивать дозу до среднетерапевтической (для ивабрадина титрацию дозы следует начинать с 5 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем

дозу препарата увеличивают до 7,5 мг 2 раза в сутки) (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C).

## **12. Хирургические и электрофизиологические методы лечения ХСН**

### **12.1. Электрофизиологические методы лечения ХСН**

11.1.0.0.0.1

Электрофизиологические методы лечения ХСН сводятся на сегодняшний день к трем процедурам:

- А)** имплантации обычных (правожелудочковых) ЭКС;
- В)** имплантации бивентрикулярных электрокардиостимуляторов (БВЭКС) для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии;
- С)** имплантации кардиовертеров–дефибрилляторов.

12.1.0.0.0.2

Следует отметить, что применение всех электрофизиологических методов лечения ХСН должно начинаться только на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) при ее недостаточной эффективности. Это не альтернатива, а дополнение к максимально активной терапии больных. Имплантация устройств СРТ и ИКД рекомендуется больным, которые не только находятся на оптимальной медикаментозной терапии по поводу СН, но и могут иметь достаточно высокий уровень качества жизни и ее продолжительность не менее одного года после имплантации устройства.

#### **12.1.1. Имплантация обычных (правожелудочковых) электрокардиостимуляторов**

12.1.1.0.0.1

Постановка (имплантация) обычных ЭКС актуальна для пациентов с синдромом слабости синусового узла и атрио-вентрикулярными блокадами [522–525]. Кроме коррекции ритма сердца, это позволяет более эффективно и безопасно проводить медикаментозную терапию ХСН. При этом оптимальным является использование ЭКС не с фиксированной, а с адаптируемой частотой стимуляции, и прежде всего двухкамерных или однокammerных с предсердным электродом (при слабости синусового узла и нормальной функции АВ узла).

12.1.1.0.0.2

Однако длительная стимуляция ПЖ сама по себе является причиной асинхронии сокращения желудочков и чревата усугублением течения ХСН. Поэтому предпочтительнее имплантировать желудочковый электрод с активной фиксацией в средние отделы межжелудочковой перегородки справа [526] (класс показаний IIa, уровень доказанности C).

12.1.1.0.0.3

Впервые исследование DAVID показало, что у пациентов с выраженной систолической дисфункцией (ФВ

ЛЖ <35%), у которых стимуляция ПЖ длится больше 40% времени, возрастает риск комбинированной точки – смерть и госпитализация из-за ХСН [527]. Затем было подтверждено, что изолированная правожелудочковая стимуляция даже у пациентов с исходно нормальной ФВ ЛЖ приводит к диссинхронии и ремоделированию сердца с увеличением объемов ЛЖ и падением сократимости [528, 529]. В недавно завершившемся исследовании BLOCK HF было показано, что правожелудочковая стимуляция у больных, требующих постановки ЭКС, с исходной ФВ ЛЖ менее 50% в сравнении с бивентрикулярной стимуляцией сопровождалась достоверным увеличением риска смерти, госпитализации в связи с обострением ХСН или увеличением объемов ЛЖ более чем на 15% [530]. Таким образом, правожелудочковая стимуляция не может быть методом выбора в лечении пациентов, по крайней мере, с ХСН и исходной дисфункцией ЛЖ (имеющих показания к стимуляции) (класс III, уровень доказанности B). У пациентов с имплантированными ЭКС необходимо использовать алгоритмы по минимизации желудочковой стимуляции (класс показаний I, уровень доказанности C).

#### **12.1.2. Бивентрикулярная электрокардиостимуляция (БВЭКС) = сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ)**

12.1.2.0.0.1

Доказательства несинхронной работы желудочков сердца при ХСН и дисфункции ЛЖ, особенно при наличии блокад ножек пучка Гиса и широкого комплекса QRS, а также недостаточная эффективность изолированной правожелудочковой стимуляции обусловили разработку и внедрение метода так называемой сердечной ресинхронизирующей терапии – БВЭКС. При этой методике используется схема трехкамерной стимуляции сердца: один электрод в правом предсердии, второй в ПЖ и третий (через коронарный синус, реже эпикардially) в ЛЖ. Такая система позволяет установить оптимальную для каждого больного атрио-вентрикулярную задержку (паузу между навязанным сокращением предсердий и желудочков) и устранить асинхронию в работе желудочков (путем их одновременной стимуляции).

12.1.2.0.0.2

СРТ – метод лечения пациентов с выраженной систолической дисфункцией и расширенным комплексом QRS. Показания к проведению СРТ основаны на результатах ряда проведенных МРКИ. Для отбора пациентов на СРТ используется комбинация из четырех параметров: длительности QRS, ФК ХСН, ФВ ЛЖ и основного ритма сердца (синусовый или ФП). Во всех случаях БВЭКС должна выполняться пациентам, находящимся не менее 3 месяцев на подобранной оптимальной медикаментоз-



ной терапии ХСН. СРТ проводится при помощи бивентрикулярного ЭКС без функции дефибрилляции (СРТ) или с функцией дефибрилляции (СРТ Д).

12.1.2.0.0.3

**Длительность QRS.** В большинство исследований, оценивавших эффекты от применения СРТ, включались пациенты с ХСН III–IV ФК с QRS >120–130 мс и ФВ ЛЖ <35% или больные ХСН II ФК, с ФВ ЛЖ <40–30% и такой же длительностью QRS. При этом большинство пациентов, включенных в исследования, имели QRS >150 мс. Более того, мета-анализ 12 проведенных МРКИ, в которых обследовался 6501 пациент, показал, что лишь в группе пациентов с QRS >150 мс применение СРТ достоверно на 42% снижало риск смерти или госпитализации из-за ХСН [531]. В группе пациентов с QRS <150 мс достоверного влияния на заболеваемость и смертность больных ХСН отмечено не было. Другой мета-анализ 2012 года (5365 пациентов, включенных в 4 МРКИ) продемонстрировал, что СРТ снижает комбинированную клиническую точку (общая смерть плюс госпитализации из-за обострения ХСН) у пациентов с наличием БЛНПГ, а у больных с другой морфологией комплекса QRS применение БВЭКС не влияло на динамику заболеваемости и смертности [532]. Специальный анализ исследования MADIT CRT показал, что пациенты с БЛНПГ отмечают уменьшение риска госпитализации и смерти, как при QRS 130–150, так и при QRS >150 мс, в то время как пациенты с другой морфологией QRS не отмечают улучшений на фоне СРТ (независимо от длительности QRS) [533].

12.1.2.0.0.4

Таким образом, можно выделить группу пациентов с максимальным доказанным эффектом от применения СРТ – это больные с БЛНПГ и QRS >150 мс. Несколько меньшая эффективность СРТ регистрируется у пациентов с БЛНПГ и QRS 120–150 мс. Хотя и в этом случае БВЭКС положительно влияет на заболеваемость и смертность пациентов с клинически выраженной ХСН. Но СРТ не оказывает эффекта у пациентов с БПНПГ и с неспецифическими блокадами внутрижелудочкового проведения.

12.1.2.0.0.5

В проведенных четырех МРКИ участвовали пациенты с QRS <120 мс и наличием механической диссинхронии работы желудочков сердца по данным ЭхоКГ. В этих случаях ни клинической эффективности СРТ, ни влияния БВЭКС на прогноз больных ХСН выявлено не было [534, 535]. Поэтому наличие механической диссинхронии по эхокардиографии при ширине комплекса QRS <130 мс (без БЛНПГ) не может быть показанием к проведению СРТ (класс III, уровень доказанности В).

12.1.2.0.0.6

**ФВ ЛЖ.** В большинстве исследований у пациентов III–IV ФК в качестве границы «сниженной систоличе-

ской функции сердца» использовалась величина ФВ ЛЖ <35%, хотя в двух МРКИ обследовались пациенты с ФВ ЛЖ <30% [533, 536], а в исследовании REVERSE ФВ ЛЖ <40% [537]. Таким образом, диапазон «сниженной» ФВ ЛЖ колебался от 30 до 40%, и все же наиболее обоснованно рекомендовать применение СРТ с ХСН и ФВ ЛЖ <35%, хотя чем ниже величина ФВ ЛЖ, тем больший эффект оказывает выполненная по показаниям БВЭКС.

12.1.2.0.0.7

**Функциональный класс ХСН.** Вначале применение СРТ исследовалось у пациентов с ХСН III и IV ФК. После получения позитивных результатов в четырех МРКИ положительные эффекты БВЭКС были продемонстрированы и при ХСН II ФК [536–539]. Но использование СРТ у пациентов с I ФК по данным двух исследований не влияло на заболеваемость и смертность [537, 538]. Таким образом, чем тяжелее ФК ХСН, тем большего эффекта от СРТ можно ожидать у больных ХСН.

12.1.2.0.0.8

**Характер ритма сердца.** В основные МРКИ, изучающие эффекты СРТ, не включались пациенты с постоянной формой ФП, так что основные доказательства эффективности этого метода лечения доказаны для больных с синусовым ритмом. В двух небольших исследованиях было показано преимущество БВЭКС перед изолированной правожелудочковой стимуляцией по влиянию на клинику и количество госпитализаций у больных с постоянной формой ФП [540, 541]. Однако по данным регистров, смертность у пациентов с ФП и имплантированным СРТ не отличается от аналогичных показателей пациентов с синусовым ритмом. Не выяснено только, необходимо ли при проведении БВЭКС больным ХСН и ФП выполнять радиочастотную абляцию атрио-вентрикулярного соединения [541]. Имеются данные о высокой эффективности применения СРТ у пациентов с постоянной формой ФП и строгим контролем ЧСС фармакологическими препаратами [542]. Эффективность СРТ при ФП и синусовом ритме практически одинакова при условии, что количество навязанных (эффективных) бивентрикулярных комплексов превышает 90–95% [543], что оптимально контролируется при Холтеровском мониторингировании ЭКГ [544].

12.1.2.0.0.9

Таким образом, несмотря на лучшую изученность СРТ у больных с синусовым ритмом, успешная БВЭКС может выполняться и у пациентов с ФП при обеспечении высокого процента навязанных комплексов.

12.1.2.0.0.10

Основные рекомендации по применению СРТ у больных ХСН сводятся к следующему (таблица 28):

А) СРТ/СРТ-Д показана всем больным ХСН III–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и БЛНПГ при величине комплекса QRS,

**Таблица 28. Основные рекомендации по применению СРТ-Р/СРТ-Д у больных ХСН**

Показание	Класс	Доказанность
Показана всем больным ХСН III–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и БЛНПГ при величине комплекса QRS, равной или более 150 мс, с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	I	A
Показана больным ХСН II ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и БЛНПГ при величине комплекса QRS >150 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	I	A
Должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН III–IV ФК, ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и при ширине комплекса QRS 120–150 мс у пациентов с БЛНПГ с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	IIA	A
Должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН II ФК, ФВ ЛЖ <30–35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и при величине комплекса QRS 120–150 мс у пациентов с БЛНПГ с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	IIA	A
Не показана пациентам с ХСН II–IV ФК без наличия БЛНПГ вне зависимости от ширины комплекса QRS	III	A
Не показана у пациентов с ХСН II–IV ФК при QRS <120 мс	III	A
Должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при величине QRS >120 мс, наличии БЛНПГ и проведенного или планируемого РЧА АВ узла	IIA	B
Может быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при величине QRS >120 мс, наличии БЛНПГ и фармакологическом контроле ЧСС, обеспечивающем более 95% навязанных комплексов	IIb	C

равной или более 150 мс, с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

- В) СРТ/СРТ-Д показана больным ХСН II ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и БЛНПГ при величине комплекса QRS >150 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).
- С) Имплантация СРТ/СРТ-Д должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН III–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и при ширине комплекса QRS 120–150 мс у пациентов с БЛНПГ с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности A).
- Д) Имплантация СРТ/СРТ-Д может быть рассмотрена у пациентов с ХСН II ФК, с ФВ ЛЖ <30–35%, несмотря на ОМТ, при наличии синусового ритма и при величине комплекса QRS 120–150 мс у пациентов с БЛНПГ с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности A).
- Е) Имплантация СРТ/СРТ-Д не показана пациентам с ХСН II–IV ФК без наличия БЛНПГ вне зависимости от ширины комплекса QRS (класс рекомендаций III, уровень доказанности A).
- Ф) Имплантация СРТ/СРТ-Д не показана у пациентов с ХСН II–IV ФК при QRS <120 мс (класс рекомендаций III, уровень доказанности A).
- Г) Имплантация СРТ/СРТ-Д должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при вели-

чине QRS >120 мс, наличии БЛНПГ и проведенного или планируемого РЧА АВ узла (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности B).

- Н) Имплантация СРТ/СРТ-Д может быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, при величине QRS >120 мс, наличии БЛНПГ и фармакологическом контроле ЧСС, обеспечивающем более 95% навязанных комплексов (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C).

12.1.2.0.0.11

Возвращаясь к больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и прямыми показаниями к постоянной ЭКС, следует напомнить о большей эффективности БВЭКС и в этой группе больных. Причем как при синусовом ритме, так и при ФП, в том числе и после радиочастотной абляции атрио-вентрикулярного соединения (PAVE, DAVID).

12.1.2.0.0.12

Несмотря на меньшее число МРКИ для этой группы пациентов, также можно сформулировать основные показания к СРТ:

- А) У больных ХСН III–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35%, несмотря на ОМТ, имеющих прямые показания к проведению постоянной ЭКС (процент ожидаемой стимуляции >40%), должна применяться БВЭКС (первичная имплантация СРТ или дополнение ранее имплантированного кардиостимулятора до бивентрикулярного) с целью улучшения клинического состояния и уменьшения риска смерти или госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).
- В) У пациентов с ХСН III–IV ФК, умеренной систолической дисфункцией ФВ ЛЖ (36–49%), несмотря на ОМТ имеющих прямые показания к проведению

**Таблица 29. Основные рекомендации по постановке ИКД у больных ХСН**

Тип ИКД	Показание	Класс	Доказанность
ИКД	Рекомендуется для улучшения прогноза всем больным, имевшим эпизод остановки сердца или желудочковой тахикардии ( <b>вторичная профилактика внезапной сердечной смерти – ВСС</b> ) при наличии сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%)	I	A
ИКД	Должна быть рассмотрена у больных ХСН II–IV ФК, с <b>устойчивой пароксизмальной ЖТ</b> , с удовлетворительной насосной функцией ЛЖ ( <b>ФВ ЛЖ &gt;40%</b> ), на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН для предупреждения ВСС	IIa	C
ИКД	Рекомендуется всем больным ХСН II или III ФК при <b>ишемической систолической дисфункции</b> ЛЖ, после перенесенного не менее 40 дней назад ИМ, <b>ФВ ЛЖ менее или равной 35%</b> с целью первичной профилактики ВСС	I	A
ИКД	Может быть рекомендован больным с <b>ишемической дисфункцией</b> ЛЖ (не менее чем через 40 дней после перенесенного ИМ), с <b>ФВ ЛЖ менее или равной 35%</b> , находящимся в I ФК для предотвращения риска внезапной сердечной смерти	IIb	B
ИКД	Рекомендуется всем больным ХСН II или III ФК с <b>неишемической систолической дисфункцией</b> ЛЖ и <b>ФВ ЛЖ менее или равной 35%</b> , с целью профилактики внезапной сердечной смерти	I	B
ИКД	Не показан пациентам с рефрактерной ХСН, в том числе при IV ФК, у которых невозможно предполагать достижение компенсации и благоприятного прогноза	III	A
ИКД без функции СРТ	Больным ХСН II–IV ФК с <b>ФВ ЛЖ &lt;40%</b> , не имеющим показаний к постоянной ЭКС, <b>программирование работы ИКД</b> в качестве стимулятора должно проводиться в режиме деманда (VVI) с базовой ЧСС 40 уд в мин для уменьшения риска прогрессирования ХСН	IIa	B
ИКД как с функцией СРТ, так и без	Больным ХСН II–IV ФК с целью первичной профилактики внезапной смерти рекомендовано программировать срабатывание ИКД только при ЖТ/ФЖ >200 уд в минуту с задержкой перед срабатыванием 2,5 сек с целью уменьшения количества срабатываний ИКД в режиме дефибрилятора, замедления прогрессирования ХСН и снижения риска смерти	IIa	B
ИКД как с функцией СРТ, так и без	Больным ХСН II–IV ФК с целью вторичной профилактики ВСС рекомендовано программировать срабатывание ИКД при ЖТ с ЧСС >180 уд/мин при длительности анализа не менее 30/40 комплексов, с целью снижения количества срабатываний ИКД и замедления прогрессирования ХСН	IIa	B

постоянной ЭКС (процент ожидаемой стимуляции >40%), имплантация СРТ может быть рассмотрена для уменьшения риска дальнейшего снижения ФВ ЛЖ и госпитализации из-за ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

### 12.1.3. Постановка имплантируемого кардиовертера–дефибриллятора

12.1.3.0.0.1

Постановка имплантируемого кардиовертера–дефибриллятора (ИКД) больным ХСН предполагает срабатывания устройства (электрическая кардиоверсия или частая желудочковая стимуляция) при появлении фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии для предотвращения внезапной смерти. В то же время нет доказательств положительного влияния ИКД на прогрессирование ХСН и сердечно-сосудистую (не внезапную) смертность. Кроме того, постановка ИКД с одним правожелудочковым электродом (используемым и для ЭКС) при достаточном времени изолированной правожелудочковой стимуляции приводит к диссинхронии и ухудшению прогноза больных ХСН (подробнее в разделе 12.1.1.).

12.1.3.0.0.2

Показания к постановке и программированию работы ИКД базируются на проведении множества МРКИ и сводятся к следующему (таблица 29):

- A) ИКД рекомендуется для улучшения прогноза всем больным, имевшим эпизод остановки сердца или желудочковой тахикардии (вторичная профилактика внезапной сердечной смерти – ВСС) при наличии сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%) (класс рекомендаций I, степень доказанности A) [522, 545–548].
- B) Постановка ИКД должна быть рассмотрена у больных ХСН, устойчивой пароксизмальной ЖТ, с удовлетворительной насосной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >40%), на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН для предупреждения ВСС (класс рекомендаций IIa, степень доказанности C) [522, 545, 546, 549].
- C) ИКД рекомендуется всем больным ХСН II ФК или III ФК при ишемической систолической дисфункции ЛЖ, после перенесенного не менее 40 дней назад ИМ, ФВ ЛЖ менее или равной 35% с целью первичной профилактики ВСС (класс рекомендаций I, степень доказанности A) [545, 547, 550].
- D) ИКД может быть рекомендован больным с ишемической дисфункцией ЛЖ (не менее чем через 40 дней после перенесенного ИМ), с ФВ ЛЖ менее или равной 35%, находящимся в I ФК для предотвращения риска внезапной сердечной смерти (класс рекомендаций IIb, степень доказанности B) [545, 549].
- E) ИКД рекомендуется больным ХСН II или III ФК с неишемической систолической дисфункцией ЛЖ и ФВ ЛЖ менее или равной 30–35%, с целью



профилактики внезапной сердечной смерти (класс рекомендаций I, степень доказанности B) [545, 547, 550].

- Р) ИКД не показан пациентам с рефрактерной ХСН, в том числе при IV ФК, у которых невозможно предполагать достижение компенсации и благоприятного прогноза (класс рекомендаций III, степень доказанности A) [522, 545].
- Г) При имплантации ИКД без функции СРТ больным ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40%, не имеющим показаний к постоянной ЭКС, программирование работы ИКД в качестве стимулятора должно проводиться в режиме деманд (VVI) с базовой ЧСС 40 уд в мин для уменьшения риска прогрессирования ХСН (класс показаний IIA, уровень доказанности B) [527].
- Н) При постановке ИКД (как с функцией СРТ, так и без) больным ХСН II–IV ФК с целью первичной профилактики внезапной смерти рекомендовано запрограммировать срабатывание ИКД только при ЖТ/ФЖ >200 уд в минуту с задержкой перед срабатыванием 2,5 сек с целью уменьшения количества срабатываний ИКД в режиме дефибриллятора, замедления прогрессирования ХСН и снижения риска смерти (класс показаний IIA, уровень доказанности B) [551].
- И) При постановке ИКД (как с функцией СРТ, так и без) больным ХСН II–IV ФК с целью вторичной профилактики ВСС рекомендовано запрограммировать срабатывание ИКД при ЖТ с ЧСС >180 уд/мин при длительности анализа не менее 30/40 комплексов, с целью снижения количества срабатываний ИКД и замедления прогрессирования ХСН (класс показаний IIA, уровень доказанности B) [552].

#### 12.1.4. Имплантация БВЭКС с функцией ИКД (СРТ-Д)

12.1.4.0.0.1

Изолированная постановка ИКД больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ имеет ограничения, связанные как со стимуляцией ПЖ, ведущей к диссинхронии работы сердца, так и с повторными разрядами, как обоснованными, так и необоснованными, способными вызывать повреждение миокарда. В обоих случаях происходит ухудшение течения ХСН.

12.1.4.0.0.2

Для устранения диссинхронии вследствие изолированной правожелудочковой стимуляции необходимо использовать устройство, сочетающее функции ИКД и ресинхронизации сердца (СРТ-Д).

12.1.4.0.0.3

Постановка ИКД с возможностью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д) показана всем больным ХСН III–IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ <35% и желу-

дочковой диссинхронией ( $QRS \geq 120$  мс) и БЛНПГ для улучшения течения заболевания и снижения смертности (класс рекомендаций I, степень доказанности B) [545, 553, 554].

12.1.4.0.0.4

Больным с умеренно выраженной ХСН II ФК и ФВ ЛЖ <40% при наличии желудочковой диссинхронии ( $QRS > 120$  мс) сочетание ИКД с БВЭКС (СРТ-Д) может быть показано для улучшения течения ХСН и снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций IIA, степень доказанности C) [546, 553, 554].

12.1.4.0.0.5

Для минимизации количества разрядов ИКД (в том числе и необоснованных) и снижения риска прогрессирования ХСН необходимо назначение адекватной медикаментозной антиаритмической терапии (амиодарон, соталол,  $\beta$ -АБ или их комбинация) (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [418, 555].

## 12.2. Хирургические методы лечения ХСН

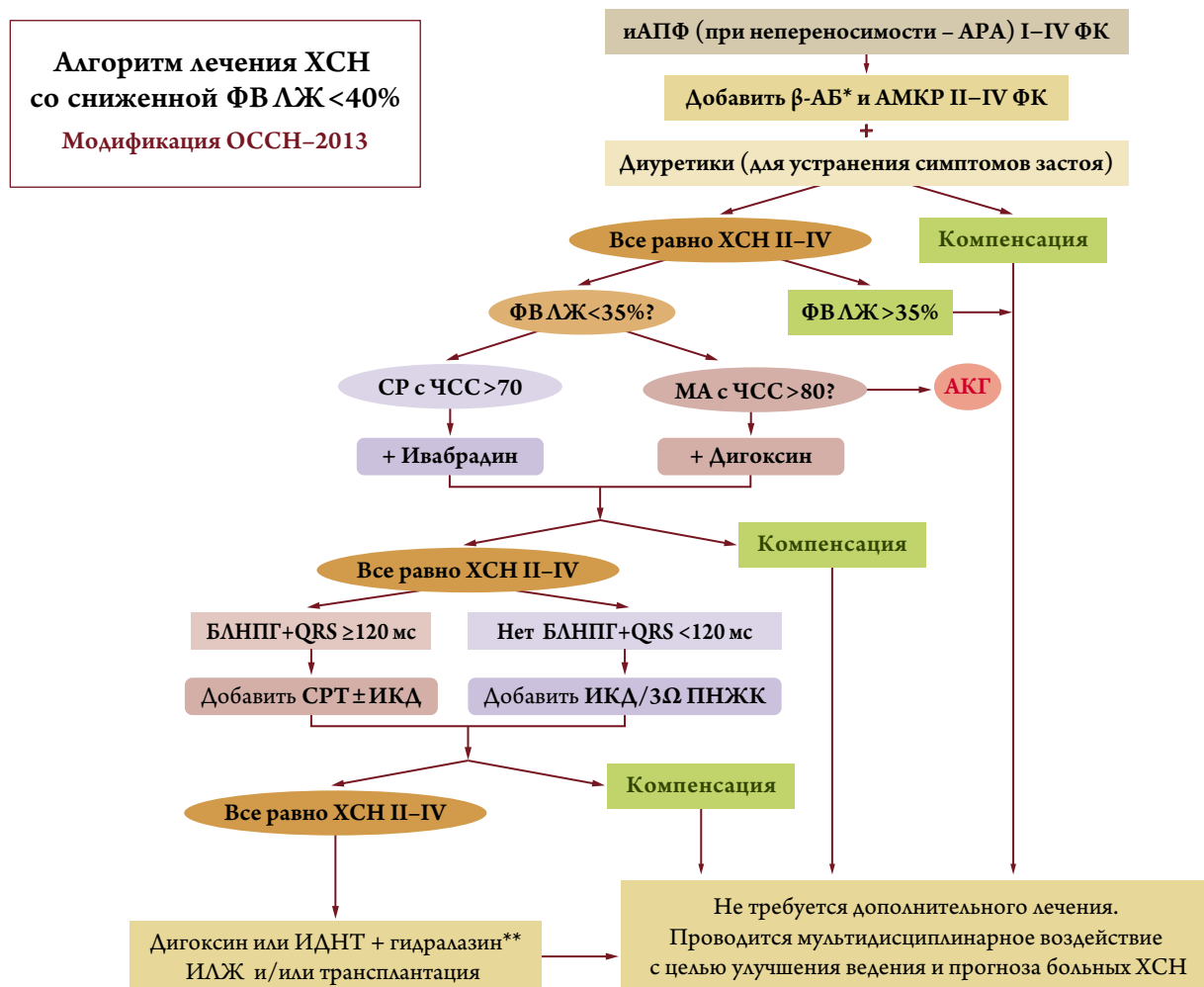
12.2.0.0.0.1

При неэффективности терапевтического лечения ХСН и критическом обострении ситуации приходится прибегать к хирургическим и механическим методам лечения. Несмотря на их большое разнообразие, уровень доказательности эффективности и безопасности их применения, как правило, весьма низок и ограничивается отдельными эмпирическими наблюдениями. Кроме того, следует отметить, что проведение любых методов лечения подразумевает одновременное максимально эффективное медикаментозное лечение ХСН (по принципам, изложенным выше). То есть хирургия или электрофизиология не вместо, а вместе с медикаментозным лечением ХСН.

12.2.0.0.0.2

В первую очередь необходимо выделить как наиболее популярное вмешательство – операцию по реваскуляризации миокарда (аорто-коронарное или маммарно-коронарное шунтирование). Смертность больных в результате оперативных вмешательств прямо коррелирует с ФВ ЛЖ. Поэтому хирурги предпочитают отказываться от операций у пациентов с ФВ <35%. Для проверки эффективности проведения реваскуляризации у больных ХСН и ФВ <35% было проведено исследование STICH [556]. Первичная точка исследования (общая смертность) не различалась в группах оперативного вмешательства в сравнении с медикаментозным лечением, хотя сумма сердечно-сосудистых смертей и госпитализаций оказалась ниже в группе АКШ. В первые три месяца большее число осложнений отмечено в группе оперативного лечения, а затем имела место тенденция к лучшему прогнозу у оперированных больных. Причем выживаемость боль-





\* – при непереносимости β-АБ и синусовом ритме с ЧСС >70 = Ивабрадин [Па–С], \*\* – эффективно у черной расы

**Рисунок 6.** Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40%

ных не зависела от наличия жизнеспособного миокарда [557]. Однако выживаемость пациентов, рандомизированных в группу медикаментозного лечения и вынужденно оперированных, оказалась достоверно лучше [558]. Это позволяет высказать сдержанный оптимизм по поводу эффективности коронарной реваскуляризации у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

12.2.0.0.0.3

Наличие митральной регургитации увеличивает риск смерти пациентов с сердечной недостаточностью. В медикаментозном лечении митральной регургитации используются иАПФ и периферические вазодилататоры, кроме этого, степень митральной регургитации уменьшает применение СРТ при условии наличия у пациента электрической диссинхронии (QRS больше 120–150 мс/наличие БЛНПГ). Для лечения тяжелой степени митральной регургитации используются открытая операция на сердце, замена МК или пластика МК. Решение о возможности и сроках проведения пластики и замены МК необходимо принимать совместно кардиологу и кардиохирургу.

12.2.0.0.0.4

Операция по коррекции митральной регургитации (вмешательства на клапане) позволяет улучшать симптомы ХСН у тщательно отобранной подгруппы больных (класс IIb, уровень доказанности B). В исследовании STICH было показано умеренное улучшение прогноза при сочетании АКШ и митральной валвулопластики у больных ХСН ишемической этиологии с низкой ФВ ЛЖ [559].

12.2.0.0.0.5

Проведение операции по коррекции МК сопряжено с высоким риском у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, в связи с чем в настоящее время разрабатывается новый вид лечения – эндоваскулярная постановка клипсы МК. В исследовании EVEREST II [172] было показано, что несмотря на меньшую эффективность митральных клипс в снижении степени митральной регургитации сразу после проведения процедуры, смертность в группе клипс и открытой операции на МК была одинаковой, как и степень митральной регургитации была одинаковой через 12 месяцев после лечения. При этом степень уменьшения КДО и увеличения ФВ ЛЖ была выше в группе операции,

но и число пациентов с III–IVФК по NYHA было выше в группе операции (13% против 2%,  $p=0,002$ ). Следует учитывать, что в группе больных, рандомизированных на постановку митральных клипс, у 21% из них проводилась операция на МК. Поэтому пока нет достаточно убедительных данных в пользу транскатетерной коррекции функциональной митральной регургитации (класс IIb, уровень доказанности B).

12.2.0.0.0.6

Пластика левого желудочка у больных ХСН ишемической этиологии с низкой ФВ ЛЖ, несмотря на уменьшение объемов сердца, не влияла на прогноз больных и также не может считаться рекомендованной (класс III, уровень доказанности B) [560].

12.2.0.0.0.7

Операция трансплантации сердца традиционно считается средством выбора в лечении финальной стадии ХСН, не поддающейся эффективному терапевтическому воздействию. Однако какие-либо контролируемые исследования по оценке эффективности трансплантации сердца отсутствуют (уровень доказанности C). Вместе с тем эмпирические наблюдения подтверждают клиническую эффективность и хороший прогноз при правильном выборе показаний к оперативному лечению.

12.2.0.0.0.8

Главными ограничениями к эффективному использованию этого метода следует считать:

- А) отсутствие достаточного количества донорских сердец,
- В) проблему отторжения пересаженного сердца, требующую мощной и крайне дорогой иммуносупрессивной терапии,
- С) болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, не имеющую эффективного лечения.

12.2.0.0.0.9

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что трансплантация сердца не имеет серьезного будущего, и как подтверждение тому – пик использования этой методики в США пришелся на 1994 год, после чего количество вмешательств неуклонно снижается.

12.2.0.0.0.10

Главной альтернативой трансплантации может быть использование аппаратов вспомогательного кровообращения, получивших название искусственных желудочков сердца.

12.2.0.0.0.11

Вначале эти устройства использовались у больных ХСН с критическим нарушением гемодинамики, ожидающих операции по пересадке сердца (мост к трансплантации). Однако затем выяснилось, что через несколько месяцев работы вспомогательного аппарата у некоторых пациентов происходило частичное восстановление функций собственного сердца.

12.2.0.0.0.12

На сегодняшний день механические искусственные желудочки сердца стали весьма миниатюрными и достаточно надежными в техническом отношении. Они полностью имплантируются в полость тела пациента и через поверхность кожных покровов к ним подходит только провод, подающий электроэнергию от портативной аккумуляторной батареи, которую пациент носит на поясе.

12.2.0.0.0.13

Создан и успешно применяется в клинической практике особо миниатюрный искусственный желудочек, представляющий собой микротурбину, приводимую в движение маленьким электродвигателем, делающим до 50 тыс. оборотов в минуту. Микротурбина и электромотор находятся на конце катетера, который путем пункции бедренной артерии проводится в аорту и устанавливается в полости ЛЖ. Подобная система способна перекачивать из полости ЛЖ в аорту до 5 литров крови в минуту, что обеспечивает полную гемодинамическую разгрузку желудочка и способствует восстановлению его сократительной способности. Она особенно эффективна для лечения кардиогенного шока, развившегося на фоне острого ИМ, а также для подстраховки рентгенэндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях у пациентов повышенного риска.

12.2.0.0.0.14

На сегодня в специальных исследованиях доказано, что постановка искусственного ЛЖ улучшает прогноз больных с критической ХСН (класс IIA, уровень доказанности B). По своей эффективности (влиянию на выживаемость) метод постановки искусственного ЛЖ превосходит все терапевтические методы лечения [561].

12.2.0.0.0.15

В настоящее время применяются два типа ИЛЖ: пульсового (синхронизированного с ЭКГ) и постоянного тока. Причем последние устройства роторного типа имеют меньшую массу, меньше двигающихся деталей, меньше влияют на элементы крови, менее тромбогенны и более долговечны. В МРКИ было доказано достоверное улучшение прогноза при применении ИЛЖ постоянного тока по сравнению с пульсовым [562] (класс рекомендаций IIA, уровень доказанности B).

12.2.0.0.0.16

Основным ограничением к использованию в России ИЛЖ может оказаться высокая стоимость.

12.2.0.0.0.17

Другими ограничениями являются осложнения, главными из которых остаются вторичная инфекция, а также тромбоз аппарата и тромбоэмболические осложнения.

12.2.0.0.0.18

Для предотвращения прогрессирования ремоделирования желудочков применяется операция окутывания сердца эластичным сетчатым каркасом. Предварительные

результаты использования этой методики показывают, что она предотвращает прогрессирование СН, нарастание дилатации сердца, развитие регургитации на клапанах, улучшает функциональное состояние больных и повышает действенность медикаментозной терапии. В случае использования на начальных стадиях дилатационной кардиомиопатии имплантация сетчатого каркаса во многих случаях обеспечивает обратное развитие процесса патологического ремоделирования желудочков. Вместе с тем данная методика пока находится на этапе своего становления, и для подтверждения ее эффективности необходимы результаты клинических исследований.

### 13. Алгоритм лечения ХСН

13.0.0.0.0.1

Обобщенное схематическое руководство по стратегии выбора лечебной тактики (как медикаментозной, так и немедикаментозной) для больных ХСН представлено на рисунке 6.

- А)** Ингибиторы АПФ являются обязательными препаратами, начиная с I ст. ХСН, и их назначение является необходимым на всех этапах прогрессирования болезни. Предпочтительным выбором можно считать каптоприл, эналаприл, периндоприл и фозиноприл. При сохранной функции почек можно использовать и лизиноприл.
- В)** При непереносимости иАПФ терапия может начинаться и с АРА, предпочтительно с наиболее изученного именно при ХСН кандесартана. Также возможно назначение лозартана или валсартана.
- С)** При I ФК можно ограничиться назначением только блокатора РААС.
- Д)** Начиная со II ФК, целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады (блокатор РААС +  $\beta$ -АБ + АМКР).
- Е)** Из  $\beta$ -АБ к применению в лечении ХСН рекомендованы: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат замедленного выведения и небиволол. Эффективность лечения зависит от степени снижения ЧСС.
- Ф)** При синусовом ритме с ЧСС более 70 уд./мин и непереносимости  $\beta$ -АБ вместо них может использоваться ивабрадин.
- Г)** Из АМКР применение спиронолактона должно быть ограничено ХСН III–IV ФК и периодами обострения декомпенсации. Применение эплеренона показано пациентам II–IV ФК и является оптимальным при длительном лечении больных.
- Н)** При отсутствии задержки жидкости в организме можно ограничиться назначением трех нейрогормональных модуляторов (иАПФ +  $\beta$ -АБ + АМКР) пациентам с ХСН II–IV ФК.

- И)** При наличии застойных явлений к терапии должны быть присоединены диуретические средства, наиболее эффективным и безопасным из которых является торасемид. При более выраженной задержке жидкости возможно сочетание петлевых (торасемид) тиазидных диуретиков и ингибиторов карбоангидразы.
- Ж)** Если подобная терапия не позволяет достигать состояния компенсации, должна быть проведена оценка систолической функции ЛЖ. При сохранной ФВ ЛЖ (>40%) в настоящее время нет доказательств, что какое-либо дополнительное лечение может положительно влиять на прогноз больных ХСН.
- К)** У больных со сниженной ФВ ЛЖ следующим критерием оценки является определение характера основного ритма и ЧСС.
- Л)** При синусовом ритме с ЧСС более 70 уд./мин, несмотря на терапию  $\beta$ -АБ (при невозможности безопасного увеличения их дозировок), целесообразно дополнительное назначение ивабрадина.
- М)** При ФП и ЧСС, по крайней мере, более 85 уд./мин рекомендовано назначение невысоких доз дигоксина (концентрация в плазме не должна превышать 1,1 нг/мл).
- Н)** При ФП назначение антикоагулянтов является обязательной процедурой независимо от стадии болезни и ЧСС. При синусовом ритме даже при наличии внутрисердечного тромбоза эффективность антикоагулянтов не полностью доказана. Антиагреганты не могут адекватно заменить антикоагулянты в предотвращении риска тромбоэмболических осложнений.
- О)** Если и при этом не достигается состояние компенсации, следующим критерием оценки является определение морфологии и ширины комплекса QRS.
- Р)** При наличии БЛНПГ и широком комплексе QRS ( $\geq 120$  мс) у больных ХСН II–IV ФК применяется метод СРТ (трехкамерная стимуляция сердца). Эффективность СРТ выше при синусовом ритме и более тяжелой ХСН III–IV ФК. При ФП необходима либо дополнительная РЧА абляция атрио-вентрикулярного соединения или оптимальный медикаментозный контроль ЧСС, позволяющий добиваться не менее 95% навязанных комплексов.
- Q)** В настоящее время используются аппараты, объединяющие ресинхронизатор и ИКД.
- Р)** Постановка ИКД (лучше вместе с СРТ) показана для первичной и вторичной профилактики ВСС у больных ХСН II–IV ФК с низкой ФВ ЛЖ вне зависимости от ширины комплекса QRS.
- С)** Для снижения риска общей и внезапной смерти возможно применение препаратов омега-3 ПНЖК.
- Т)** Если и в этом случае не удастся добиться состояния компенсации, дополнительно может быть использо-

ван дигоксин, у лиц черной расы комбинация вазодилататоров или хирургические методы лечения.

- U) Дигоксин при синусовом ритме наиболее эффективен у больных ХСН III–IV ФК с увеличенными размерами сердца (КТИ >0,55) и низкой ФВ ЛЖ (<30%) и позволяет на 1/3 снижать риск обострения ХСН и повторных госпитализаций.
- V) Пересадка сердца может быть последним шансом спасения жизни больных с терминальной ХСН. Ограничениями являются: недостаток донорского материала, необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии и необходимость постоянного

мониторирования состояния больных с пересаженными сердцами, что требует существенных финансовых затрат. В качестве альтернативы возможно использование искусственных желудочков сердца.

- W) Эффективность и безопасность других хирургических методов лечения требует дальнейших исследований.

13.0.0.0.0.2

Следует помнить, что на всех этапах развития болезни необходимо сохранять преемственность госпитального и амбулаторного лечения больных ХСН и пропагандировать здоровый образ жизни.

### **Комитет экспертов – рецензентов**

Акчурин Р. С., Аронов Д. М., Архипов М. В., Барт Б. Я., Белоусов Ю. Б., Бойцов С. А., Гендлин Г. Е., Голиков А. П., Голицын С. П., Гуревич М. А., Даниелян М. О., Довгалецкий П. Я., Задионченко В. С., Карпов Р. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Кузнецов В. А., Лазебник Л. Б., Насонов Е. Л., Недогода С. В., Никитин Ю. П., Оганов Р. Г., Панченко Е. П., Перепеч Н. Б., Подзолков В. И., Поздняков Ю. А., Раков А. Л., Руда М. Я., Рылова А. К., Симоненко В. А., Сидоренко Б. А., Староверов И. И., Сулимов В. А., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомина И. Г., Чазова И. Е.



**Приложение 1.**

**Классификация хронической сердечной недостаточности ОССН (2002 г.)**

Стадии ХСН (могут ухудшаться, несмотря на лечение)	Функциональные классы ХСН (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)
<b>I ст.</b> Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.	<b>I ФК</b> Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
<b>IIA ст.</b> Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	<b>II ФК</b> Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
<b>IIБ ст.</b> Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	<b>III ФК</b> Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
<b>III ст.</b> Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	<b>IV ФК</b> Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

**Комментарии к классификации ХСН ОССН**

**Во-первых**, что касается ХСН стадии 0. В классификации ее нет, т. к. при отсутствии симптомов и поражения сердца ХСН у больного просто не может быть. Бессимптомная дисфункция ЛЖ уже соответствует I-й стадии болезни или по выраженности симптомов – I-му ФК.

- Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии).
- Симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют (см. соответствующее определение в I стадии).
- Систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ  $> 5,5$  см (индекс конечно-диастолического размера (ИКДР) ЛЖ  $> 3,3$  см/м<sup>2</sup>).
- Диастолическая дисфункция: ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки) + ТЗСЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ)  $\div 2 > 1,3$  см и/или ТЗСЖ  $> 1,2$  см, и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) (Е/А  $< 1,0$ ). При этом относительная толщина стенок ЛЖ ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР не отличается от нормы и составляет  $\geq 0,45$ .
- Индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) не отличается от нормы ( $< 0,70$ ).
- Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует IIA стадии).
- Симптомы (см. соответствующее определение во IIA стадии).
- Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ)  $> 0,70$  и/или относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ)  $> 0,30$  и  $< 0,45$ .
- Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + псевдонормальный тип спектра ТМДП  $\geq 1,1$  и  $\leq 2,0$ .
- Деадаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует IIБ стадии).
- Симптомы (см. соответствующее определение во IIБ стадии).
- Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ)  $> 0,80$  и/или относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ)  $\leq 0,30$ .
- Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + рестриктивный тип спектра ТМДП  $> 2,0$ .

**Во-вторых**, для определения стадии ХСН, как это было в классификации В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско, также как и для определения ФК ХСН, как это принято в классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), специальных процедур и исследований (например, велоэргометрии) не требуется.

**В-третьих**, для объективизации ФК ХСН используются ТШХ и ШОКС.

## Приложение 2.

### Назначение нутритивной поддержки-

#### 2.1. Назначение нутритивной поддержки

- Перед назначением нутритивной поддержки необходимо произвести расчет истинной потребности в энергии (ИПЭ). ИПЭ определяется, как произведение величины основного обмена (ОО) и фактора активности пациента. ОО рассчитывается по уравнению Харриса–Бенедикта [563]:

*Мужчины*

$$ОО = 66,47 + 13,75 \times \text{вес (кг)} + 5 \times \text{рост (м)} - 6,77 \times \text{возраст (годы)}$$

*Женщины*

$$ОО = 665,1 + 9,56 \times \text{вес (кг)} + 1,85 \times \text{рост (м)} - 4,67 \times \text{возраст (годы)}$$

- Фактор активности (ФА) определяется в зависимости от физической активности больного: постельный режим – 1,2, умеренная физическая активность – 1,3, значительная физическая активность – 1,4.
- При массе тела менее 10–20% от нормы дефицит массы тела (ДМТ) равен 1,1, 20–30% – 1,2, больше 30% – 1,3.

$$ИПЭ = ОО \times ФА \times ДМТ$$

#### 2.2. Принципы введения энтерального питания в рацион

- Начинать нутритивную поддержку с малых доз (не более 5–10% от уровня истинной энергопотребности).
- Обязательно добавлять ферментные препараты (1–2 таблетки/сут).
- Постепенно увеличивать объем энерговосполнения за счет питательной смеси (объем вводимой смеси увеличивать 1 раз в 5–7 дней).
- Рекомендуется следующая процедура титрации дозы:
  - 1-я неделя – 5–10% энергопотребности
  - 2-я неделя – 10–20% энергопотребности
  - 3-я неделя – 20–30% энергопотребности
- Контроль эффективности нутритивной поддержки должен осуществляться уже с первой недели терапии и включать в себя динамику антропометрических показателей (ИМТ, тощая масса тела, окружность мышц плеча), лабораторный контроль и оценку переносимости питательных смесей.
- У больных с декомпенсацией кровообращения, когда резко ухудшаются показатели всасывания, оптимальным является при-

менение олигомерных питательных смесей (Пептамен, уровень доказательности С) [564]. В период стабилизации состояния для ежедневного приема можно рекомендовать высокомолекулярные сбалансированные смеси в количестве 25–50% от суточной энергопотребности [563, 565–567] (Унипит, Нутриэн-стандарт, Берламин модуляр, Клинутрен; уровень доказательности С) [568, 569]. Вопрос о сочетании энтерального и парентерального питания ставится при выраженной сердечной кахексии, когда применение лишь энтерального питания невозможно или недостаточно эффективно [570, 571].

#### 2.3. Применение пробиотиков

В последние годы в ряде работ было продемонстрировано увеличение концентрации эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови пациентов с ХСН по мере нарастания ФК. Уровень эндотоксина в крови этих пациентов коррелирует с изменениями микрофлоры толстой кишки: уменьшением количества грамположительных лакто- и бифидобактерий и ростом числа условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов (клебсиелл, энтеробактеров, эшерихий). Причем изменения микрофлоры выявляются как при исследовании полостной микрофлоры, так и пристеночной. Предполагавшаяся многими авторами целесообразность применения селективной деконтаминации у пациентов с высокими ФК ХСН не показала своей эффективности и сопровождалась большим количеством побочных эффектов.

В результате проведенных исследований была отмечена эффективность и безопасность применения пробиотиков после недельного курса селективной деконтаминации препаратами группы фторхинолонов. Данная схема позволяет нормализовать микробный пейзаж толстой кишки, снизить уровень эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови, уровень провоспалительных цитокинов, а также уменьшить сроки госпитализации пациентов с III–IV ФК ХСН. Таким образом, для пациентов с высокими ФК ХСН можно рекомендовать провести оценку микрофлоры кишечника и в случае выявления изменений – применять селективную деконтаминацию (фторхинолоны) с последующим назначением пробиотиков.

## Приложение 3.

### Методика проведения физических нагрузок в форме ходьбы

#### I этап. Вхождение.

- Продолжительность этапа – 6–10 недель
- Частота занятий – 5 раз в неделю
- Скорость движения – 25 мин/1 км
- Расстояние – 1 км
- При стабильной клинической картине возможен переход ко второму этапу

#### II этап.

- Продолжительность этапа 12 недель
- Частота занятий – 5 раз в неделю
- Скорость движения – 20 мин/1 км
- Расстояние – 2 км
- При стабильном клиническом состоянии – переход на постоянную форму занятий
- Для пациентов, прошедших 500 и более метров за 6 мин, показаны динамические физические нагрузки (например, ходьба с прогрессивным повышением нагрузки до скорости 6 км/ч и продолжительностью до 40 минут в день). Титрация нагрузки – до 6–8 месяцев
- В связи с невозможностью оценивать в каждом конкретном случае максимальное потребление кислорода расчет нагрузок дан в конкретных цифрах – расстояние, нагрузка, продолжительность

## Приложение 4.

### Методика проведения тренировок дыхательных мышц

Пациент занимает удобное положение сидя, помещает зажим на нос. После обычного вдоха и выдоха пациент делает медленный вдох, в течение 4–5 с, через загубник тренажера Threshold IMT. После этого, не выдыхая воздух, пациент делает медленный выдох, в течение 5–6 с, в тренажер Threshold PEP, после чего следует пауза 3 с. Затем вдох и выдох с использованием тренажеров повторяются еще 3 раза. После этого следует обычное спокойное дыхание в течение

2 мин. Таким образом осуществляется профилактика гипервентиляции. В дальнейшем весь цикл, состоящий из 4 вдохов, 4 выдохов и 2 мин отдыха, повторяется еще 3 раза. Таким образом, продолжительность одной тренировки составляет около 20 мин. Необходимо проводить 2 тренировки в день утром и вечером не менее 5 раз в неделю. Увеличение сопротивления происходит на 2 мм водного столба каждую 3–5-ю тренировку с учетом состояния пациента.

- Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26 (22):2472.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29 (19):2388–2442.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14 (8):803–869.
- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119 (14):1977–2016.
- HFA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12: e1e122.
- HFA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16 (6):e1–194.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.) *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4 (6):276–297.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2007;8 (1):4–41.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11 (57):1–62.
- Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4 (1):26–30.
- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004;5 (1):4–7.
- Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7 (1): 112–115.
- Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации–данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7 (3): 3–7.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24 (5):442–463.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7 (4):164–171.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355 (3):251–259.
- Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001.
- Бадин Ю.В., Фомин И.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 годов.). Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005 год» – М., 2005. – с. 31–32.
- Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? *Сердце*. 2007;6 (3):1–6.
- Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф.Т. и соавт.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – с. 7–77.
- Щербинина Е.В., Бадин Ю.В., Вайсберг А.Р. и др. Динамика этиологических причин формирования ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области за 9 лет наблюдения (1998–2007 гг.). Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2007 год» – М., 2007. – с. 38.
- Фомин И.В., Бадин Ю.В., Егорова И.С., Щербинина Е.В. Гендерные различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (данные когортного исследования репрезентативной выборки Нижегородской области 1998–2002 гг.). Проблемы женского здоровья. 2006;1 (1):37–40.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (3):317–327.
- Cowie MR, Fox KF, Wood DA et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002;23 (11):877–885.
- McAlister FA, Teo KK, Taher M et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J*. 1999;138 (1 Pt 1):87–94.
- Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания «качество жизни» и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности. Автореф. Дисс. Докт., Москва, 1997.
- Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 1999;1 (2):139–144.
- Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001;104 (7):779–782.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*. 2006;27 (16):1979–2030.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with



- the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society on Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10 (10):933–989.
32. Davie AP, Francis CM, Caruana L et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM.* 1997;90 (5):335–339.
33. Mant J, Doust J, Roalfe A et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13 (32):1–207.
34. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail.* 2011;13 (5):518–527.
35. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev.* 2006;11 (2):95–107.
36. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124 (25):2865–2873.
37. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32 (6):670–679.
38. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28 (20):2539–2550.
39. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3 (4):429–439.
40. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ et al. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26 (2):132–143.
41. McMurray J. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010;362 (3):228–238.
42. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA.* 2011;306 (15):1669–1678.
43. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 (18):1695–1702.
44. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA.* 2003;290 (16):2174–2181.
45. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005;331 (7529):1379.
46. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11 (2):130–139.
47. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151 (5):999–1005.
48. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23 (7):685–713.
49. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12 (11):857–864.
50. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (5):381–396.
51. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11 (4):307–332.
52. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11 (3):223–244.
53. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10 (8):893–905.
54. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4 (3):220–227.
55. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9 (4):415–437.
56. Davie AP, Francis CM, Love MP et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ.* 1996;312 (7025):222.
57. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;112 (6):437–445.
58. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12 lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2004;6 (5):571–576.
59. Madias J. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34 (8):963–967.
60. Schwittler J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation.* 2008;118 (2):109–112.
61. Gebker R, Schwittler J, Fleck E, Nagel E. How we perform myocardial perfusion with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9 (3):539–547.
62. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4 (4):416–424.
63. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3 (4):409–420.
64. Myerson S. Valvular and hemodynamic assessment with. *Heart Fail Clin.* 2009;5 (3):389–400.
65. Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009;5 (3):283–300.
66. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2008;5 (3):136–142.
67. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64row CT. *N Engl J Med.* 2008;359 (22):2324–2336.
68. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E et al. F-18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (20):2002–2012.
69. Ewald B, Ewald D, Thakkinian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008;38 (2):101–113.



70. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164 (18):1978–1984.
71. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7 (4):537–541.
72. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10 (9):824–839.
73. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006 May;56 (526):327–333.
74. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2000;6 (3):194–200.
75. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment with patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350 (9088):1349–1353.
76. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001;111 (4):274–279.
77. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2011;97 (12):959–963.
78. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17 (9):729–734.
79. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail.* 2005;11 (5 Suppl): S15–20.
80. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64 (7):619–628.
81. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170 (6):507–514.
82. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7 (2):79–108.
83. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006;7 (1):112–115.
84. Lang RM, Badano LP, Tsang W et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13 (1):1–46.
85. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10 (2):165–193.
86. Nagueh S, Middleton K, Kopelen H et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30 (6):1527–1533.
87. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011;32 (7):799–809.
88. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31 (7):794–805.
89. Luchinger R, Schwitter J, Bruder O. Safety of CMR. In: Schwitter J, ed. *CMR Update* 2012. 2nd ed. Lausanne; p. 31–51. ISBN: 9783033016743.
90. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D et al. Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter experience with 17,767 patients. from the EuroCMR Registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4 (11):1171–1176.
91. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28 (24):3076–3093.
92. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011;17 (3):115–119.
93. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2009;11 (3):281–291.
94. Allen LA, Felker GM, Pocock S et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail.* 2009;11 (2):170–177.
95. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009;374 (9689):543–550.
96. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (1):40–47.
97. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27 (1):65–75.
98. Komajda M, Carson PE, Hetzel S et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail.* 2011;4 (1):27–35.
99. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54 (2):86–96.
100. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2002;3 (1):38–39.
101. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update.* Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.
102. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88 (1):107–115.
103. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364 (9438):937–952.
104. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med.* 2001;249 (3):253–261.
105. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2003;4 (3):116–121.
106. Kannel WB Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996;275 (24):1571–1576.

107. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213 (7):1143–1152.
108. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278 (3):212–216.
109. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card Fail*. 2002;8 (5):333–346.
110. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363 (9426):2022–2031.
111. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42 (6):1206–1252.
112. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358 (9290):1305–1315.
113. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288 (23):2981–2997.
114. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359 (12):1225–1237.
115. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358 (18):1887–1898.
116. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351 (9118):1755–1762.
117. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317 (7160):703–713.
118. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358 (9287):1033–1041.
119. Izzo JL Jr, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88 (5):1257–1271.
120. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (Рекомендации разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов в 2001 году и утверждены на Российском национальном конгрессе кардиологов 11 октября 2001 г., второй пересмотр Рекомендаций осуществлен в 2004 г.) <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-artgip.asp>.
121. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7 (6) Приложение 2.
122. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362 (9386):782–788.
123. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342 (3):145–153.
124. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358 (15):1547–1559.
125. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372 (9644):1174–1183.
126. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359 (23):2456–2467.
127. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304 (14):801–807.
128. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986;73 (3):503–510.
129. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327 (10):669–677.
130. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343 (8906):1115–1122.
131. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345 (8951):669–685.
132. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349 (20):1893–1906.
133. %Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348 (14):1309–1321.
134. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29 (2):229–236.
135. Jones CG, Cleland JG. Meeting report: the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies: Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 1999;1 (4):425–431.
136. Massie B. Final results of the warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure (WATCH): a randomized comparison of warfarin, aspirin and clopidogrel. *J Card Fail*. 2004;10 (2):101–112.
137. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997;3 (4):249–254.
138. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998;129 (9):681–689.
139. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339 (19):1349–1357.
140. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов). Доступно на: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-stabsten.asp>.
141. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов). Доступно на: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid.asp>.

142. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Доступно на: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid.asp>
143. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275 (20):1557–1562.
144. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? *Тер. Архив*. 2003;75 (10):5–10.
145. Ильина А. В., Мареев В. Ю., Герасимова В. В. и соавт. Эффективность терапии иАПФ фозиноприлом больных ХСН в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (по материалам исследования ФАСОН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2005;6 (5):181–185.
146. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y et al. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J*. 2000;139 (1 Pt 1):72–77.
147. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77 (11):1017–1020.
148. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329 (20):1456–1462.
149. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO – HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355 (9200):253–259.
150. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345 (12):861–869.
151. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138 (7):542–549.
152. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352 (9131):854–865.
153. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28 (10):2345–2351.
154. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10 (7):703–708.
155. Лапина Ю. В., Нарусов О. Ю., Мареев В. Ю. и др. Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН (РЭМБО–СД ХСН) Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2007;8 (4):164–170.
156. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370 (9590):829–840.
157. Barzilay JI, Pressel S, Davis BR, et al. Risk and impact of incident glucose disorders in hypertensive older adults treated with an ACE inhibitor, a diuretic, or a calcium channel blocker: a report from the ALLHAT trial. ALLHAT Collaborative Research Group. *Am J Hypertens*. 2004;17 (5, part 2 of 2):1A.
158. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339 (8):489–497.
159. Heinemann L, Heise T, Ampudia J et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective  $\beta$ -blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1995;25 (8):595–600.
160. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126 (12):955–959.
161. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93 (8):968–973.
162. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292 (18):2227–2236.
163. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation*. 1998;98 (18):1949–1984.
164. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363 (17):1597–607.
165. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364 (23):2187–2198.
166. Three-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients with Severe Aortic Stenosis. Available at: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamapublic/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_450086.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamapublic/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_450086.pdf)
167. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol*. 1996;78 (8):966–969.
168. Беленков Ю. Н. Б Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: «Медиа Медика», 2000. – 266 с.
169. Greenberg B, Massie B, Bristow JD et al. Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circulation*. 1988;78 (1):92–103.
170. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med*. 1994;331 (11):689–694.
171. Мареев В. Ю., Даниелян М. О. Недостаточность митрального клапана в терапевтической клинике. *Русский медицинский журнал*. 1999;7 (15):706–722.
172. Feldman T, Foster E, Glower DD et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364 (15):1395–1406.
173. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347 (5):358–359.
174. Мареев В. Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 г. (часть 1). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004;5 (1):25–31.
175. Anker SD, Pomkowski P, Varney S. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349 (9058):1050–1053.
176. Anker SD, Coats AJ. Cachexia in heart failure is bad for you. *Eur Heart J*. 1998;19 (2):191–193.
177. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S et al. Normal-sodium diet compared with low sodium diet in compensated congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114 (3):221–230.
178. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90 (4):464–470.
179. Von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol*. 2002;85 (1):173–183.
180. Ciccoira M et al. Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications. *J Card Fail*. 2003;9 (3):219–226.



181. Pasini E, Aquilani R, Gheorghiadu M, Dioguardi FS. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach. *Ital Heart J.* 2003;4 (4):232–235.
182. Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasoenteric feeding. *Am J Clin Nutr.* 1989;50 (3):539–544.
183. Paccagnella A, Cali MA, Caenaro G et al. Cardiac cachexia: preoperative and postoperative nutrition management. *J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18 (5):409–416.
184. Шестопалов А. Е., Матраева Ю. С., Дьяков А. Ю. и др. Нутритивная поддержка и коррекция метаболических нарушений у больных с ишемической болезнью сердца и дефицитом тощей массы тела при хирургической реваскуляризации миокарда. *Сердечная Недостаточность.* 2001;2 (3):108–112.
185. Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И. Питание больных с хронической сердечной недостаточностью, проблемы нутритивной поддержки, решенные и нерешенные аспекты. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2002;3 (5):245–248.
186. Walsh CR, Larson MG, Evans JC et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2002;136 (3):181–191.
187. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA.* 2001;285 (15):1971–1977.
188. Осипова И. В., Ефремушкин Г. Г., Березенко Е. А. Длительные физические тренировки в комплексном лечении пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2002;3 (5):218–221.
189. Арутюнов Г. П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность.* 2001;2 (1):35–36.
190. Осипова И. В. «Свободный выбор нагрузки» физических тренировок – эффективный метод лечения хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность.* 2001;2 (4):176–180.
191. Exercise Standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. Special Report. *Circulation.* 1990;82 (6):2291–2292.
192. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation.* 1997;96 (1):345–354.
193. Аронов Д. М. Кардиологическая реабилитация на рубеже веков. *Сердце.* 2002;1 (3):123–125.
194. Feldman AM, Silver MA, Francis GS et al. Treating heart failure with enhanced external counterpulsation: design of the Prospective Evaluation of EECF in Congestive Heart Failure (PEECH) trial. *J Card Fail.* 2005;11 (3):240–245.
195. Soran O, Fleishman B, Demarco T et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: A multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;8 (4):204–227.
196. Малахов В. В., Гарбусенко С. А., Сергиенко И. В. и соавт. Метод наружной контрпульсации в лечении больных сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник* 2008;3 (15):22–27.
197. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18 (2):208–225.
198. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ. Twenty year trends (1975–1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34 (5):1378–1387.
199. Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JGF. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36 (7):2284–2286.
200. Jong P, Vowinkel E, Liu PP et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162 (15):1689–1694.
201. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure *JAMA.* 1995;273 (18):1450–1456.
202. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью. – М.: Инсайт, 1997. – 77с.
203. NSAIDs and heart failure. *Prescrire Int.* 2001;10 (56):182–183.
204. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (9):1529–1538.
205. Keyhan G, Chen S, Pilote L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and survival in women and men with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9 (6-7):594–601.
206. Bank AJ, Kubo SH, Rector TS et al. Local forearm vasodilation with intra-arterial administration of enalaprilat in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50 (3):314–321.
207. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2005;6 (33):204–208.
208. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20 (7):1549–1555.
209. Мареев В. Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? *Сердце.* 2002;1 (4):161–168.
210. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31 (2):419–425.
211. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol.* 1997;79 (2):115–119.
212. Kindsvater S, Leclerc K, Ward J. Effects of coadministration of aspirin or clopidogrel on exercise testing in patients with heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 2003;91 (11):1350–1352.
213. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial. *Circulation.* 1998;98 (8):757–765.
214. Лопатин Ю. М. Совместное применение аспирина и ингибиторов АПФ при ХСН: позиция «За». *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2003;4 (19):149–152.
215. Мареев В. Ю. Аспирин при хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие аспирина с основными средствами лечения декомпенсации. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2003;4 (19):153–157.
216. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002;360 (9339):1037–1043.
217. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;88 (2-3):207–214.
218. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324 (7329):71–86.
219. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD investigators. *N Engl J Med.* 1992;327 (10):685–691.
220. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med.* 1991;325 (5):293–302.



221. Cohn Jn, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325 (5):303–310.
222. McKelvie RS, Rouleau J-L, White M et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24 (19):1727–1734.
223. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316 (23):1429–1435.
224. Dickstein K, Kjekshtus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet.* 2002;360 (9335):752–760.
225. Kleber FX, Doering W. Prognosis of mild chronic heart failure: effects of the ACE inhibitor captopril. *Herz.* 1991;16 Spec No 1:283–293.
226. Kleber FX, Niemöller L. Long-term survival in the Munich Mild Heart Failure Trial (MHFT). *Am J Cardiol.* 1993;71 (13):1237–1239.
227. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2 (4):755–763.
228. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355 (9215):1582–1587.
229. Свворцов А.А., Насонова С.Н., Сычев А.В. и др. Комбинированное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла и блокатора рецепторов 1-го типа к ангиотензину II валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью: возможно ли повышение степени нейrogормональной блокады и улучшение параметров суточной вариабельности ритма сердца по сравнению с действием монотерапии (по результатам исследования САДКО–ХСН). *Тер. Архив.* 2005;77 (1):34–43.
230. Borghi C, Marino P, Zardini P et al. Short-and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. *FAMIS Working Party. Am Heart J.* 1998;136 (2):213–225.
231. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16 (12):1892–1899.
232. Brown EG, Cheu PH, MacLean A et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Am J Cardiol.* 1995;75 (8):596–600.
233. Zannad F, Chati Z, Guest M et al. Differential effect of fosinopril end enalapril in patients with mild to moderate CHF. *Am Heart J.* 1998;136 (4 Pt 1):672–680.
234. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP–CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP–CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27 (19):2338–2345.
235. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG et al. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med.* 2001;161 (2):165–171.
236. Giles TD, Katz R, Sullivan JM et al. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13 (6):1240–1247.
237. Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20 (5):420–427.
238. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinopril with enalapril and lisinopril in patients with CHF and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49 (1):23–31.
239. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342 (8875):821–828.
240. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med.* 1995;333 (25):1670–1676.
241. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332 (2):80–85.
242. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166 (6):659–666.
243. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351 (20):2058–2068.
244. Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента в лечении больных с коронарной болезнью сердца. *Взгляд 2003 года. «Кардиология».* 2003;42 (12):3–10.
245. Riegger GA. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. *Eur Heart J.* 1991;12 (6):705–711.
246. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22 (6):1557–1563.
247. Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin.* 1997;13 (10):583–592.
248. Widimsky J, Kremer HJ, Jerie P et al. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49 (1–2):95–102.
249. Мареев В.Ю., Ольбинская А.И., Мартынов А.И. Проспективное, многоцентровое, открытое исследование эффективности и переносимости КВАдроприла у больных с Недостаточностью Кровообращения, обусловленной ишемической болезнью сердца и дисадапционной кардиомиопатией (Исследование КВАНК) *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2007;8 (1): 42–47.
250. Packer M, Lee WH, Medina N et al. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med.* 1987;106 (3):346–354.
251. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al. Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10 (4):837–844.
252. David D, Jallad N, Germino W et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther.* 1995;2 (10):806–813.
253. Mac Fadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Differences in first-dose response of angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Br Heart J.* 1991;66 (3):206–211.
254. Navookarasu NT, Rahman A, Abdullah I et al. First-dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in chronic cardiac failure: a Malaysian experience. *Int J Clin Pract.* 1999;53 (1):25–30.

255. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J*. 1998;19 (3):481–489.
256. Konstam MA, Neaton J D, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374 (9704):1840–1848.
257. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM–Alternative trial. *Lancet*. 2003;362 (9386):772–776.
258. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM–Added trial. *Lancet*. 2003;362 (9386):767–771.
259. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362 (9386):777–781.
260. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of Valsartan on Morbidity and Mortality in Patients With Heart Failure Not Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors *J Am Coll Cardiol*. 2002;40 (8):1414–1421.
261. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345 (23):1667–1675.
262. Wong M, Staszewsky L, Latini R et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40 (5):970–975.
263. Скворцов А.А., Насонова С.Н., Сычев АВ и др. Эффекты длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента кинаприлом, антагонистом рецепторов к ангиотензину II и комбинацией кинаприла и валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью. Основные результаты исследования САДКО–ХСН. *Кардиология*. 2006;46 (1):33–51.
264. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др. Рекомендована ли тройная комбинация нейрогормональных модуляторов для лечения умеренной и тяжелой ХСН? (результаты исследования САДКО – ХСН). *Тер. Архив*. 2006;78 (8):14–20.
265. Hudson M, Rahme E, Behloul H et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure – a population study. *Eur J Heart Fail*. 2007;9 (6-7):602–609.
266. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311 (13):819–823.
267. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82 (5):1724–1729.
268. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006–432 с.
269. Мухарьямов Н. М, Наумов В.Г., Орлова А.И. Сочетанное применение бета-адреноблокаторов в комбинации с сердечными гликозидами для лечения больных с дилатационными кардиомиопатиями и сердечной недостаточностью. *Бюлл. ВКНЦ*, 1978;1:78–82.
270. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98 (13):1329–1334.
271. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2003;43 (10):11–22.
272. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei CL. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24 (7):1678–1687.
273. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25 (6):1225–1231.
274. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и соавт. Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТА3). *Сердечная недостаточность*. 2001;2 (2):84–91.
275. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension*. 2004;44 (3):305–310.
276. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334 (21):1349–1355.
277. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349 (9049):375–380.
278. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353 (9146):9–13.
279. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353 (9169):2001–2007.
280. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344 (22):1651–1658.
281. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26 (3):215–225.
282. Mareev V, Lopatin Yu, Pervez Gh. Possible mechanisms of positive beta-blocker effects in the treatment of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1993;14:94
283. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med*. 1963;34:320–324.
284. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362 (9377):14–21.
285. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993;342 (8885):1441–1446.
286. Poole – Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362 (9377):7–13.
287. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112 (16):2426–2435.
288. Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS et al. Metoprolol CR/XL in Female Patients With Heart Failure Analysis of the Experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT–HF). *Circulation*. 2002;105 (13):1585–1591.
289. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150 (11):784–794.

290. Kjekshus J, Swedberg K. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;62 (2):67A – 72A.
291. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I et al. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation.* 1989;80 (3):551–563.
292. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;91 (2):169–174.
293. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC et al. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30 (18):2186–2192.
294. Dorow P, Thalhofer S, Bethge H et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 5: S36–44.
295. Dal Negro RW, Tognella S, Pomari C. Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: a placebo-controlled crossover study. *Clin Drug Invest* 2002;22 (6):361–367.
296. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension.* 2005;46 (6):1309–1315.
297. Poirier L, Cle'roux J, Nadeau A et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19 (8):1429–1435.
298. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2006;24 (3):591–596.
299. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376 (9744):875–885.
300. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I (f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs.* 2004;64 (16):1757–1765.
301. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol.* 1996;118 (4):1051–1057.
302. Виноградов А. В. Мочегонные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1969. – 151 с.
303. Мухарьямов Н. М., Мареев В. Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности. – М.: Медицина, 1985. – 207 с.
304. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmssen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82 (5):1730–1736.
305. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70 (4):479–487.
306. Tsuyuki R, Yusuf S, Rouleau J et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Can J Cardiol.* 1997;13 (12):1166–1174.
307. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100 (10):1056–1064.
308. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail.* 2004;10 (4):297–303.
309. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351 (6):543–551.
310. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341 (10):709–717.
311. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46 (3):425–431.
312. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$ . *Eur J Heart Fail.* 2006;8 (3):295–301.
313. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364 (1):11–21.
314. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. Insights from Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation.* 2000;102 (22):2700–2706.
315. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2010;3 (3):347–353.
316. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56 (5):392–406.
317. Li X, Qi Y, Li Y, Zhang S et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail.* 2013;6 (2):156–165.
318. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2012;98 (23):1693–700.
319. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59 (18):1598–1603.
320. Bapojee SR, Bahia A, Hokanson JE et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail.* 2013;6 (2):166–173.
321. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75 (5):1202–1212.
322. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1994;154 (17):1905–1914.
323. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM et al. for the Torsemide Investigators Group. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy.* 1994;14 (5):514–521.
324. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998;339 (6):387–395.
325. Brater DC, Chennavasin P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28 (2):182–186.
326. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1985;102 (3):314–318.
327. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28 (2):376–382.



328. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57 (6):601–609.
329. Brater D. Torasemid: pharmacokinetic and clinical efficacy. *Eur J Heart Fail.* 2001;3 (Suppl G): 19–24.
330. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1999;34 (1):138–143.
331. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2003;67 (5):384–390.
332. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart.* 2006;92 (10):1434–1440.
333. Агеев Ф. Т., Жубрина Е. С., Гиляревский С. Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14 (2):55–62.
334. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail.* 2003;5 (6):793–801.
335. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide. *Pharmacoeconomics.* 2000;17 (5):429–440.
336. Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2011;12 (3):3–10.
337. Cosin J, Diez J, Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4 (4):507–513
338. Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD002881.
339. Philippi H, Bieber I, Reitter B. Acetazolamide treatment for infantile central sleep apnea. *Drugs.* 2001;61 (2):237–251.
340. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173 (2):234–237.
341. Triposkiadis F. Renoprotective and potassium-sparing effects of low-dose dopamine in acute decompensated heart failure. *Heart Failure Society of America 2009 Scientific Meeting; September 16, 2009; Boston, MA. Late-Breaking Clinical Trials 2.*
342. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381 (9860):29–39.
343. Akera T, Baskin SI, Tobin T, Brody TM. Ouabain: temporal relationship between the inotropic effect and the in vitro binding to, and dissociation from, (Na<sup>++</sup> K<sup>+</sup>) – activated ATPase. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 1973;277 (2):151–162.
344. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation.* 1989;80 (1):65–77.
345. Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation.* 1991;84 (5):2181–2186.
346. Нарусов О. Ю., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. и др. Клинические, гемодинамические и нейрогормональные эффекты дигоксина у больных ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2000;1 (1):26–30.
347. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289 (7):871–878.
348. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46 (3):497–504.
349. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *JACC: Heart Fail.* 2013;1 (1):21–28.
350. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J.* 2013;34 (20):1489–1497.
351. Jorge E, Baptista R, Martins H et al. Digoxin in advanced heart failure patients: a question of rhythm. *Rev Port Cardiol.* 2013;32 (4):303–310.
352. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15 (5):551–559.
353. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26 (23):2529–2536.
354. Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT et al. Antianginal and antiischemic effects of the if current inhibitor compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. (Abstract). *Eur Heart J.* 2004;25 (Suppl): 878.
355. Акчурун П. С., Васюк Ю. А., Карпов Ю. А. с др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. 2008 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7 (6) (приложение 4):40с.
356. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30 (5):540–548.
357. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372 (9641):807–816.
358. Borer JS, Böhm M, Ford I et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012;33 (22):2813–2820.
359. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102 (1):11–22.
360. Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376 (9744):886–894.
361. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2007;28 (24):3012–3019.
362. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. *Circulation.* 2002;105 (16):1897–1903.
363. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail.* 2005;7 (5):904–909.
364. Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S et al. Omega-3 Fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study. *Clin Ther.* 2013;35 (1):40–51.
365. Nodari S, Triggiani M, Campia U et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity.



- city in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57 (7):870–879.
366. Finzi AA, Latini R, Barlera S et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am Heart J*. 2011;161 (2):338–343.
367. Ghio S, Scelsi L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12 (12):1345–1353.
368. Moertl D, Hammer A, Steiner S et al. Dose-dependent effects of omega-3polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3arm study. *Am Heart J*. 2011;161 (5):915.e1–9
369. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87 (6 Suppl): VI94–101.
370. Dunkman WB. Thromboembolism and antithrombotic therapy in congestive heart failure. *J Cardiovasc Risk*. 1995;2 (2):107–117.
371. Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? *J Cardiovasc Risk*. 1995;2 (5):97–102.
372. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure: a prospective study in 406 patients. *Eur Heart J*. 1996;17 (9):1381–1389.
373. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981;47 (3):525–531.
374. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA, Resnick AD. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation*. 1988;78 (6):1388–1393.
375. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest*. 2005;128 (2):958–969.
376. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:810–816.
377. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341 (11):793–800.
378. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol*. 2000;86 (12B): 48M–52M.
379. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study Supplement to the Journal of Thrombosis and Haemostasis July. 2003 (ISSN 17403340). Abstract OC396.
380. Ageno W, Turpie AG. Clinical trials of deep vein thrombosis prophylaxis in medical patients. *Clin Cornerstone*. 2005;7 (4):16–22.
381. Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Koçinaj D et al. Left ventricular and left atrial thrombi in sinus rhythm patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Med Arh*. 2012;66 (3):155–158.
382. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al, European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31 (19):2369–2429.
383. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM et al, WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366 (20):1859–1869.
384. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33 (21):2719–2747.
385. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 (3 suppl): 429S–456S.
386. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367 (9526):1903–1912.
387. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360 (20):2066–2078.
388. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349 (11):1019–1026.
389. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31 (4):749–753.
390. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure, IV: anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA*. 1994;272 (20):1614–1618.
391. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA et al. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79 (7):909–913.
392. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. Should Patient Characteristics Influence Target Anticoagulation Intensity for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation?: The ATRIA Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2 (4):297–304.
393. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361 (12):1139–1151.
394. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365 (10):883–891.
395. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al, for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364 (9):806–817.
396. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365 (11):981–992.
397. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374 (9689):534–542.
398. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123 (4):417–424.
399. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation*. 2009;120 (19):1927–1932.
400. Dai YL, Luk TH, Yiu KH et al. Reversal of mitochondrial dysfunction by coenzyme Q10 supplement improves endothelial function in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2011;216 (2):395–401.
401. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52 (18):1435–1441.
402. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97 (2):268–275.
403. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and

- coenzyme Q10 supplementation: A 5year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol*. 2012 May 22. [Epub ahead of print].
404. Mortensen SA – Coenzyme Q10 supplementation reduces HF admissions and improves survival: Q-SYMBIO report on HFA-ESC meeting, 25 May 2013, Lisbon.
405. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J*. 1988;115 (4):869–875.
406. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation*. 1989;80 (6):1675–1680.
407. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблема лечения. *Кардиология*. 1996;36 (12):4–12
408. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al, for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT – HF). *JAMA*. 2000;283 (10):1295–302.
409. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89 (1):42–48.
410. Казей Д.В., Мареев В.Ю., Мухарлямов Н.М. Влияние изменений гемодинамики на нарушения ритма сердца: опыт длительного внутривенного введения раствора нитроглицерина больным сердечной недостаточностью. *Бюлл. Всесоюз. кардиол. научн. Центра*. 1989;2:20–25.
411. Казей Д.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Влияние периферических вазодилататоров на нарушения ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 1992;32, (4):30–34
412. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A et al. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation*. 1998;97 (15):1514–1521.
413. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349 (9066):1641–1649.
414. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17 (5):278.
415. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30 (10):1245–1253.
416. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ et al. Amiodarone Interaction With  $\beta$ -Blockers. Analysis of the Merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) Databases. *Circulation*. 1999;99 (17):2268–2275.
417. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал*. 2012;2:63–71.
418. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352 (3):225–237.
419. Kovoor P, Eipper V, Byth K et al. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1999;20 (5):364–374.
420. MacNeil JH. Review of Sotalol safety in 3257 patients with arrhythmias after 15 June. 1991. Bristol Myers Squibb report, 1993. Data on file.
421. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341 (12):910–911.
422. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart*. 1997;78 (6):564–568.
423. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107 (23):2920–2925.
424. AJ, Lip GYH, Schotten U et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery). *Eur Heart J*. 2010;31 (19):2369–2429.
425. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33 (21):2719–2747.
426. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347 (23):1825–1833.
427. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group. *N Engl J Med*. 2002;347 (23):1834–1840.
428. Boos CJ, Carlsson J, More RS. Rate or rhythm control in persistent atrial fibrillation? *QJM*. 2003;96 (12):881–892.
429. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current cardioversion. *Acta Med Scand*. 1988;223 (1):53–59.
430. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42 (1):20–29.
431. Letelier LM, Udol K, Ena J et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Arch Intern Med*. 2003;163 (7):777–785.
432. Singh SN, Poole J, Anderson J et al. Role of amiodarone or implantable cardioverter/defibrillator in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am Heart J*. 2006;152 (5):974. e7–11.
433. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342 (13):913–920.
434. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation in for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335 (8):540–546.
435. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic treatment to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131 (7):492–501.
436. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45 (11):1832–1839
437. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74 (5):744–756.
438. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360 (16):1606–1617.
439. Yamashita T, Inoue H, Okumura K et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011;13 (4):473–479.
440. Yusuf S, Healey JS, Pogue J et al. ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364 (10):928–938.
441. Goette A, Schon N, Kirchhof P et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5 (1):43–51.

442. Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T et al. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1991;25 (6):453–457.
443. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol.* 1979;44 (7):1378–1382.
444. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33 (2):304–310.
445. Khand AU, Rankin AC, Martin W et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42 (11):1944–1951.
446. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J.* 2005;149 (6):1106–1111.
447. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator – Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation.* 1997;96 (3):856–863.
448. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME–CHF, PRAISE-2, ALL–HAT. *Eur J Heart Fail.* 2000;2 (2):209–212.
449. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335 (15):1107–1114.
450. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol.* 1998;82 (7):881–887.
451. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure. Prevalence, etiology, clinical correlates and treatment options. *Circulation.* 2006;113 (20):2454–2461.
452. Silverberg DS, Wexler D, Blum M. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35 (7):1737–1744.
453. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *Am Coll Cardiol.* 2004;43 (4):642–648.
454. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation.* 2006;113 (7):986–994.
455. Belonje AM, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2007;13 (5):289–292.
456. Ghali JK, Anand I, Abraham WT, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the impact of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic heart failure; results from the Studies of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) [abstract]. *Eur J Heart Fail.* 2006;5 (suppl 1):122.
457. Swedberg K, Young JB, Anand IS et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368 (13):1210–1219.
458. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361 (21):2019–2032.
459. Sharma R, Francis DP, Pitt B et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004;25 (12):1021–1028.
460. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 (12):2485–2489.
461. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 (6):1225–1227.
462. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21 (2):236–242.
463. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (17):1657–1665.
464. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361 (25):2436–2448.
465. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert.* 2009;23 (1):11–16.
466. Beshara S, Sörensen J, Lubberink M et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of <sup>52</sup>Fe/<sup>59</sup>Fe-labelled iron polymaltose in anemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120 (5):853–859.
467. Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 (4):642–648.
468. Node K, Fujita M, Kitakaze M et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;108 (7):839–843.
469. J Liao K. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *J Investig Med.* 2004;52:248–253.
470. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2005;7 (6):1059–1069.
471. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372 (9645):1231–1239.
472. Thomas H, Muhlestein JB, Carlquist JF et al. A cholesterol paradox in congestive heart failure survival? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45 (suppl A): 851–855.
473. Horwich B, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2002;8 (4):216–224.
474. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42 (11):1933–1940.
475. Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, Heidenreich PA. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation.* 2007;116 (6):613–618.
476. Wang JQ, Wu GR, Wang Z et al. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies. *Heart Lung Circ.* 2013 Aug 17. pii: S1443-9506 (13) 01091-3.
477. Davie AP, Love MP, McMurray JJ. Even low-dose aspirin inhibits arachidonic acid-induced vasodilation in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67 (5):530–537.
478. Lindfeld JA, Robertson AD, Lowes BD et al. Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38 (7):1950–1956.
479. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35 (7):1801–1807.



480. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373 (9678):1849–1860.
481. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115 (6):813–818.
482. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355 (9215):1575–1581.
483. Takkouche, Etminan M, Caamano F et al. Interaction between aspirin and ACE inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. *Drug Saf*. 2002;25 (5):373–378.
484. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32 (23):2999–3054.
485. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19; (4):CD003614.
486. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120 (2):59–72.
487. Iyengar SS, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9 (5):293–297.
488. Neubauer S, Horn M, Cramer M et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96 (7):2190–2196.
489. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27 (8):942–948.
490. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50 (5):585–589.
491. Hu B, Li W, Xu T et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Cardiol*. 2011;34 (6):395–400.
492. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97 (4):278–286.
493. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у мужчин и женщин. 2011;51 (6):11–15.
494. Zhang L, Lu Y, Jiang H et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59 (10):913–922.
495. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;163 (3):320–325.
496. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314 (24):1547–1552.
497. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351 (20):2049–2057.
498. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN, for the Vasodilator – Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *J Card Fail*. 1999;5 (3):178–187.
499. Шарашидзе М.А., Мареев В.Ю., Суворов Ю.И. и др. Влияние изосорбида динитрата на водные пространства организма при хронической недостаточности кровообращения. *Тер. архив*. 1989;61 (6):119–122.
500. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW et al, for the Vesnarinone Study Group. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1993;329 (3):149–155.
501. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al, for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325 (21):1468–1475.
502. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297 (17):1883–1891.
503. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT et al. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur Heart J*. 2009;30 (24):3015–3026.
504. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26 (11):1115–1140.
505. Moiseev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;23 (18):1422–1432.
506. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва. 2005.
507. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved ventricular systolic function. *Am Heart J*. 1997;134 (2 Pt 1):188–195.
508. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4 (5):261–265.
509. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Hot Line I Session on XV<sup>th</sup> World Congress of Cardiology, Barcelona, 03 September 2006.
510. Fu M, Zhou J, Sun A et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction – a meta-analysis of 7 prospective clinical studies. *Int J Cardiol*. 2012;155 (1):33–38.
511. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115 (1):41–46.
512. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амолодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬя)». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2005;6 (1):4–14.
513. Bergstrom A, Anersson B, Ender M et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004;6 (4):453–461.

514. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26 (3):215–225.
515. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66 (21):331–401.
516. Lopez B, Querejra R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (11):2028–2035.
517. Азизова А., Овчинников А., Агеев Ф. Сравнительное влияние тораसेмида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2011;12 (6):326–332.
518. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336 (8):525–533.
519. Ali Ahmed, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27 (2):178–186.
520. Belenkov IuN, At'kov Olu, Tsihekmaher TD. Effect of rapid digitalization on the left-ventricular myocardial function according to the echocardiographic data. *Kardiologiya*. 1977;17 (9):46–50.
521. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57 (16):1676–1686.
522. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. <http://cardio.tomsk.ru/recom.pdf>.
523. Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Арадашев А.В. и др. Клинические Рекомендации по применению электрокардиостимуляторов, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемых кардиомониторов. ВНОА. Новая редакция. Москва 2009, с. 13–146.
524. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa2011.pdf>
525. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Доступно на: <http://www.vnoa.ru/literature/Recomend2013.pdf>
526. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace*. 2012;14 (1):81–91.
527. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. The DAVID trial investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288 (24):3115–3123.
528. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009;361 (22):2123–2134.
529. Chan JY, Fang F, Zhang Q ET AL. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2 year results of the PACE trial. *Eur Heart J*. 2011;32 (20):2533–2540.
530. Curtis AB, Adamson PB, Chung E et al. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18 (9):965–971.
531. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23 (2):163–168.
532. Sipahi I, Chou JC, Hyden M et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163 (2):260–267.
533. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123 (10):1061–1072.
534. Donahue T, Niazi I, Leon A. et al. Acute and chronic response to CRT in narrow QRS patients. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5 (2):232–241.
535. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print]
536. Tang AS, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363 (25):2385–2395.
537. Daubert C, Gold MR, Abraham WT et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 (20):1837–1846.
538. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361 (14):1329–1338.
539. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110 (18):2864–2868.
540. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23 (22):1780–1787.
541. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16 (11):1160–1165.
542. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99 (9):1252–1257.
543. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? 2012;14 (6):635–641.
544. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN et al. The utility of 12 lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53 (12):1050–1055.
545. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48 (5): e247–346.
546. Abraham W, Young J, Leon A et al. Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110 (18):2864–2868.
547. Lee D, Green L, Liu P et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41 (9):1573–1582.

548. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337 (22):1576–1583.
549. Buxton A, Lee K, Fisher J et al. A randomized study of prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341 (25):1882–1890.
550. Moss A, Hall W, Cannom D et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335 (26):1933–1940.
551. Moss AJ, Schuger C, Beck CA et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012;367 (24):2275–2283.
552. Gasparini M. LB01–4. Presented at: the Heart Rhythm Society's 33rd Annual Scientific Sessions; May 9–12, 2012; Boston
553. Bristow M, Saxon L, Boehmer J et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350 (21):2140–2150.
554. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V et al. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail.* 2011;17 (10):860–866.
555. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295 (2):165–171.
556. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364 (17):1607–1616.
557. Bonow RO, Maurer G, Lee KL et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364 (17):1617–1625.
558. Doenst T, Cleland JG, Rouleau JL et al. Influence of crossover on mortality in a randomized study of revascularization in patients with systolic heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail.* 2013;6 (3):443–450.
559. Deja MA, Grayburn PA, Sun B et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation.* 2012;125 (21):2639–2648.
560. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360 (17):1705–1717.
561. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345 (20):1435–1443.
562. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361 (23):2241–2251.
563. Smith J, Redd S. Enteral formulation designed for cardiac cachexia. *J Parent Enter Nutr.* 1980;4:S95A.
564. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В. Применение сбалансированной смеси Пептамен для энтерального питания в лечении больных ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2002;3 (5):221–225.
565. Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implication of cardiac cachexia. *Nutr Rev.* 1994;52 (10):340–347.
566. Paccagnella A, Cali MA, Caenaro G et al. Cardiac cachexia: pre-operative and postoperative nutrition management. *J Parent Enter Nutr.* 1994;18 (5):409–416.
567. Taenaka N, Yagi M. Nutritional support in cardiac failure. *Nippon Rinsho.* 2001;59 Suppl 5:434–437.
568. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В. и др. Влияние энтерального питания на толерантность к физическим нагрузкам и клиническую картину у больных ХСН III–IV функционального класса. *Кардиология.* 2003;43 (5):52–55.
569. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В. Питание больных ХСН: проблемы нутритивной поддержки (решенные и нерешенные аспекты) *Тер. Архив.* 2003;75 (8):88–92.
570. Fukui K, Suzuki S, Takaya S, Takeuchi K. Nutritional support in cardiac cachexia. *Nippon Rinsho.* 2001;59 (Suppl 5):438–441.
571. Sole MJ, Jeejeebhoy KN. Conditioned nutritional requirements and the pathogenesis and treatment of myocardial failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3 (6):417–424.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 26/06/2013